

Année 2023

Mémoire N°: MS066/23

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité

Option: **HÉPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE**

Intitulé

LES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES AU COURS DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

Présenté par:

Docteur Rhita ALAOU MDAGHRI

Sous la direction du:

Professeur Fatima-Zohra AJANA



DEDICACES

A ma très chère mère Bennani Ouafae

*A celle qui m'a donné la vie et veillé sur mon éducation et mon bien-être avec
dévouement et perfection.*

*A mon modèle, le modèle de la femme forte et indépendante qui s'est toujours
battue pour le meilleur.*

*Tu sais très bien que mon respect pour toi est sans limite et dépasse toute
description. J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalisera à travers moi en
concrétisant le fruit de tes sacrifices.*

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour.

*Puisse DIEU t'accorder longue vie, santé et bonheur pour que ta vie soit
illuminée pour toujours.*

Je t'aime

A la mémoire de mon père Alaoui Mdaghri Abdellah

*A mon cher père, que Dieu ait ton âme, tu resteras toujours dans mon cœur le
meilleur des pères.*

*Ton incroyable parcours de vie est ma plus grande source d'inspiration et ma plus
grande force.*

*Je t'admire tant, toi qui a sacrifié ta vie à aider et à soigner les autres, tu es un
inégalable exemple d'altruisme, de générosité, de sympathie et de bonté.*

*Tu représentes à mes yeux l'excellence dans le domaine médical, et mon rêve
aurait été que tu puisses être fier de ce que je suis aujourd'hui.*

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait réellement exprimer ce que tu
représentes pour moi.*

Tu manques à ma vie

Je t'aime

A ma grand-mère maternelle Alaoui Fdili Zoubida

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je
te dois.*

Que dieu te préserve et t'accorde santé et prospérité.

SEP Je t'aime Mami

A mes frères et sœurs :

Kenza, Amina, Zineb, Ali et Karim

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je
vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre
vie et vous protège.*

*durant les dures périodes de préparation de l'internat et après. Vous m'avez
donné de la force, et du courage et surtout beaucoup d'amour. Vous avez été une
grande source de motivation pour moi.*

Je vous aime

À mes amis(es) :

*Sofia A, Maryeme K, Lina Elmili, Anais, Estelle, F-Z Aziz, Miryam A.,
Myriam M, Selma, Sofia S., Kenza lahou, Hamza, Oussama K., Salim, Zakaria,
Mahmoud, Maha, Kenza Chlieh, Soufiane, Lina M., Meriem G., Rhita S,
Mohamed, Nezha, Jaouad, Emna, Walid et Asmae, Ibtissam, Yousra H*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et
mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux
compter. Vous avez tous été un jour ou l'autre là pour moi dans un des nombreux
moments difficiles des études médicales et je ne vous en remercierai jamais assez.
En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que
nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie
pleine de santé et de bonheur.*

À tous mes collègues du service Médecine C

*À tous mes collègues de la promotion 2010 de la Faculté de médecine et de
pharmacie de RABAT*

*Que Dieu tout puissant vous donne la force d'exercer vos professions avec
dignité.*

Je vous souhaite le succès et le bonheur dans votre vie.

À tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer

Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

REMERCIEMENTS

*A mon Maître et chef de service Madame AJANA Fatima-Zahra
Professeur d'Hépatogastro-entérologie au service de Médecine C CHU Ibn Sina
de Rabat*

*Merci de m'avoir guider à chaque
étape de ma formation.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens de devoir m'ont
énormément inspiré.*

*Vos encouragements inlassables, votre gentillesse, votre amabilité, méritent toute
mon admiration.*

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude tout en vous
témoignant mon respect.*

A mon Maître et chef de l'UPR

Madame Benelbarhdadi Imane

*Professeur d'Hépatogastro-entérologie au service de Médecine C CHU Ibn Sina
de Rabat*

*Je vous suis entièrement reconnaissante pour la disponibilité, l'encadrement, et le
dévouement dont vous nous avez fait part.*

J'ai été marqué par vos qualités humaines et professionnelles.

Aucun mot ne pourra exprimer ma gratitude et ma reconnaissance à votre égard.

Je vous remercie infiniment.

À Mon Maître Monsieur Le Professeur

*M. Borahma Professeur d'hépatogastroentérologie de la clinique médicale «C»
du CHU Ibn Sina*

J'ai eu l'immense privilège de travailler avec vous.

Vous avez été une source d'inspiration pour moi.

*Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées, Merci encore
pour votre disponibilité, votre gentillesse, et votre bienveillance à mon égard.*

A nos maitres et collègues

Dr BERRHILI Camélia

Praticien hospitalier en Hépatogastro-entérologie au service de Médecine C

Dr LAGDALI Nawal

Praticien hospitalier en Hépatogastro-entérologie au service de Médecine C

Dr CHABIB Fatima Zohra

Praticien hospitalier en Hépatogastro-entérologie au service de Médecine C

Dr Kadiri Maryeme

Praticien hospitalier en Hépatogastro-entérologie au service de Médecine C

Je vous remercie pour tous les conseils et toute l'attention

que vous avez porté à mon égard ainsi qu'à ma formation

Soyez assurée de mon estime et ma respectueuse reconnaissance.

A toute l'équipe médicale et paramédicale de la clinique médicale «C»

Veillez accepter mes remerciements pour tous les moments passés ensemble au service, pour votre sympathie et votre grande générosité. Tous mes vœux de santé et de réussite.

A nos maitres et juges de l'examen de fin spécialité

Veillez agréer, chers maîtres, mes dévouements et mon éternelle reconnaissance.



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	3
I. Type d'étude	4
II. Critères d'inclusion	4
III. Critères d'exclusion	4
IV. Les éléments étudiés	5
V. Objectifs de l'étude	5
RÉSULTATS	6
I. Caractéristiques de l'échantillon	7
A. Sexe	7
B. Age	7
C. Tabagisme	7
D. Antécédents médicaux et chirurgicaux autres que intestinales ou périnéales	8
E. Antécédent de résection chirurgicale	9
F. Antécédents de chirurgie périnéale	10
G. Antécédents familiaux de MICI	10
II. Caractéristique de la maladie digestive sous-jacente	11
A. Type de MICI	11
B. Localisation de la MICI	12
1. Localisation de la maladie de crohn	12
2. Localisation de la RCH	13
C. Phénotype de la maladie de Crohn	14
III. Caractéristiques de la dermatose associée	15
A. Prévalence de l'atteinte dermatologique	15
B. Classification et type d'atteinte dermatologique	15
C. Délai d'apparition et récurrence de la dermatose	26
D. Manifestations extradigestives associées à l'atteinte cutanée	28
IV. Traitement	29
A. Traitement au moment de la manifestation dermatologique	29
B. Répercussion de l'apparition d'une dermatose sur le traitement de la MICI sous-jacente	29
1. Répercussions thérapeutiques chez les patients qui présentent un érythème noueux	31
2. Répercussions thérapeutiques chez les patients qui présentent une aphtose buccale	31

3. Répercussions thérapeutiques chez les patients qui présentent un Pyoderma Gangrenosum (PG).....	31
4. Répercussions thérapeutiques chez les patients qui présentent un rash secondaire sous 5-ASA.....	32
5. Répercussions thérapeutiques chez les patients qui présentent un psoriasis.....	32
6. Répercussions thérapeutiques chez les patients qui présentent un psoriasis paradoxales ...	33
7. Répercussions thérapeutiques chez le patients qui présente une pelade (alopécie areata) secondaire aux anti-TNF	33
DISCUSSION	34
I. Épidémiologie	35
A. Épidémiologie des dermatoses	35
B. Épidémiologie des dermatoses réactionnelles	35
1. L'érythème noueux (EN).....	35
2. L'aphtose buccale	36
3. Le Pyoderma Gangrenosum.....	37
4. Le Syndrome de Sweet (SS)	37
C. Épidémiologie des dermatoses inflammatoires associés	38
1. L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA)	38
2. Autres	38
D. Épidémiologie des dermatoses carencielles	39
E. Épidémiologie des dermatoses secondaires aux thérapies.....	39
1. Secondaires aux thérapies autres qu'anti-TNF-alpha	39
a. Aminosalicylés	39
b. Azathioprine et 6-Mercaptopurine	40
2. Secondaires aux anti-TNF- α	40
a. Les réactions cutanéomuqueuses indésirables	42
b. Les complications infectieuses cutanées	44
c. Les cancers cutanés	45
F. Épidémiologie des manifestations extra-intestinales (MEI) associées à l'atteinte cutanée	46
II. Physiopathologie et classification des manifestations dermatologiques associés au MICI	48
A. Les dermatoses réactionnelles	49
1. Érythème noueux et aphtose buccale	49
2. Les dermatoses neutrophiliques	50
a. Le Pyoderma Gangrenosum (PG)	50

b. Le Syndrome de Sweet	52
c. Syndrome de dermatose-arthrite associée à l'intestin (BADAS)	52
d. La pyostomatite-pyodermite végétante (PDPSV)	53
e. Les abcès aseptique.	53
f. Le syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite)	53
g. Le syndrome PAPA (arthrite pyogénique, pyoderma gangrenosum, acné).....	53
B. Les dermatoses carentielles	54
C. Les dermatoses inflammatoires associés	54
1. L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA)	54
2. Le psoriasis	55
D. Les dermatoses secondaire aux thérapies.....	55
1. Les dermatoses secondaires aux thérapies autres qu'anti-TNF.....	55
2. Les dermatoses secondaires aux anti-TNF-alpha	56
a. Les réactions cutanéomuqueuses indésirables	57
b. Les complications infectieuses cutanées	59
III. Étude clinique des dermatoses.....	60
A. Les dermatoses réactionnelles	60
1. Érythème noueux.....	60
2. Aphtose buccale	60
3. Pyoderma Gangrenosum	61
4. Syndrome de Sweet	62
5. Autres dermatoses neutrophiliques	62
B. Les dermatoses inflammatoires associés	63
1. L'épidermolyse Bulleuse Acquise.....	63
2. Autres	63
C. Les dermatoses carentielles	64
D. Les dermatoses secondaires aux thérapies	65
1. Secondaires aux thérapies autres qu'anti-TNF	65
a. Les aminosalicylés	66
b. Azathioprine et 6-Mercaptopurine	66
c. Méthotrexate	66
2. Secondaires aux thérapies type anti-TNF-alpha.....	67
IV. Évolution et délai d'apparition	70

A. Les dermatoses réactionnelles	70
1. L'érythème noueux.....	70
2. Aphthose buccale	70
3. Pyoderma Gangrenosum.....	71
4. Syndrome de Sweet	71
B. Les dermatoses carentielles	72
C. Les dermatoses inflammatoires associés	72
1. L'EBA	72
2. Autres	72
D. Les dermatoses secondaires aux thérapies	72
1. Azathioprine et 6-Mercaptopurine	72
2. Anti-TNF-alpha	72
V. Traitement	73
A. Les dermatoses réactionnelles	73
1. Érythème noueux.....	73
2. Aphthose buccale	74
3. Les dermatoses neutrophiliques (DN)	74
a. Le Pyoderma Gangrenosum.....	75
b. Le syndrome de Sweet	75
B. Les dermatoses Carentielles	76
C. Les dermatoses inflammatoires associés	76
1. L'épidermolyse bulleuse acquise	76
2. Autres	76
D. Dermatoses secondaires aux thérapies	76
1. Secondaires aux thérapies autres qu'anti-TNF	76
2. Secondaires aux Anti-TNF	77
a. Réactions cutanéomuqueuses indésirables	77
b. Complications infectieuses cutanées	85
c. Cancers cutanés	85
CONCLUSION	87
RÉSUMÉS	89
RÉFÉRENCES	93



INTRODUCTION:

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des maladies chroniques qui évoluent par poussées entrecoupées de périodes de rémissions, et regroupent deux grandes entités qui sont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ce sont des maladies dont l'étiopathogénie n'est pas complètement élucidée, elle est plurifactorielle et impliquerait des facteurs génétiques, environnementaux et une activation inappropriée du système immunitaire vis-à-vis du microbiote intestinal.

Ces maladies peuvent être associées à des manifestations chroniques inflammatoires qui touchent d'autres organes, ce sont les manifestations extra-digestives des MICI. Elles sont majoritairement représentées par les atteintes articulaires, dermatologiques, ophtalmologiques et hépato-biliaire. Elles sont fréquentes et multiples, survenant chez 40 % des malades atteints des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Concernant les manifestations cutané-muqueuses au cours des MICI, elles viennent en troisième position avec une prévalence de 10 à 15% et s'expliquent par divers mécanismes.

Il peut s'agir d'une granulomatose (dermatose spécifique) qui peut aller d'une simple fissure jusqu'à une ulcération creusante voire même un abcès. Il peut s'agir d'une dermatose réactionnelle comme l'aphtose buccale, l'érythème noueux et le Pyoderma Gangrenosum.

La dermatose peut aussi être d'origine carentielle. Elle peut aussi être d'origine inflammatoire et s'associer aux MICI (exemple : psoriasis ou pelade).

Les manifestations dermatologiques peuvent aussi être secondaire aux thérapies utilisés dans les MICI et notamment aux Anti-TNF-alpha.

Ces manifestations cutané-muqueuses peuvent précéder le diagnostic d'une MICI ou apparaître au cours de la poussée d'une MICI, ou encore évoluer indépendamment de l'évolution de la MICI. Elles peuvent parfois être invalidantes, et se révéler parfois être plus préoccupante que la maladie elle-même.

Nous rapportons une série rétrospective de 98 cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin associés à des manifestations cutané-muqueuses.

*MATÉRIELS
ET MÉTHODES*

I. Type d'étude :

Notre étude est une étude rétrospective et descriptive, réalisée au service d'hépatogastro-entérologie au département de Médecine C à l'hôpital Universitaire Ibn Sina à Rabat.

C'est une étude à propos de 98 patients suivis dans notre service pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin associée à une manifestation dermatologique, colligés sur une période de 20 ans, de janvier 2002 à décembre 2022.

Nous avons eu recours à la consultation des registres de suivi de nos patients et au registre de suivi en hôpital de jour qui contiennent 1640 patients suivis pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin dont 1084 MC et 556 RCH. Parmi ces patients, 98 patients avaient une atteinte dermatologique associé.

II. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus : les patients suivis dans notre service pour maladie de Crohn et pour recto-colite hémorragique et qui ont présenté une manifestation dermatologique associée :

- Manifestations dermatologiques réactionnelles
- Manifestations dermatologiques inflammatoires associées
- Manifestations dermatologiques secondaire aux thérapies
- Manifestations dermatologiques d'origine carencielle

III. Critères d'exclusion

Notre étude a exclus les patients suivis pour maladie de Crohn qui ont présenté comme principale manifestation dermatologique une atteinte périnéale, et les manifestations cutanées relatives à l'anémie ferriprive au vu de leur fréquence.

IV. Les éléments étudiés :

Les données ont été recueillies à partir des registres de suivi des patients et du registre de l'hôpital de jour.

Les éléments étudiés sont :

- Caractéristiques de l'échantillon : sexe, âge au moment du diagnostic, tabagisme, antécédents médicaux et chirurgicaux en dehors d'une chirurgie intestinale ou périnéale, antécédent de résection chirurgicale intestinale, antécédent de chirurgie périnéales, antécédents familiaux
- Caractéristique de la maladie sous-jacente : Localisation de la maladie, phénotype de la maladie
- Caractéristique de la dermatose : classification et type d'atteinte dermatologique, délai d'apparition de la dermatose par rapport à la maladie inflammatoire chronique de l'intestin sous-jacente
- Traitement : type de traitement au moment de l'apparition de la manifestation dermatologique, répercussion de l'apparition d'une dermatose sur le traitement de la MICI sous-jacente

V. Objectifs de l'étude :

Notre étude avait donc pour objectifs :

- Comprendre les mécanismes physiopathologiques des manifestations dermatologiques associés au MICI
- Déterminer la fréquence des manifestations cutanéomuqueuse au cours des MICI,
- Préciser le type de manifestation cutanéomuqueuse qui s'associent aux MICI
- Déterminer leur caractère épidémiologique,
- En analyser les aspects diagnostiques et thérapeutiques
- Déterminer leurs associations aux autres manifestations extra-intestinales



I. Caractéristiques de l'échantillon

A. Sexe :

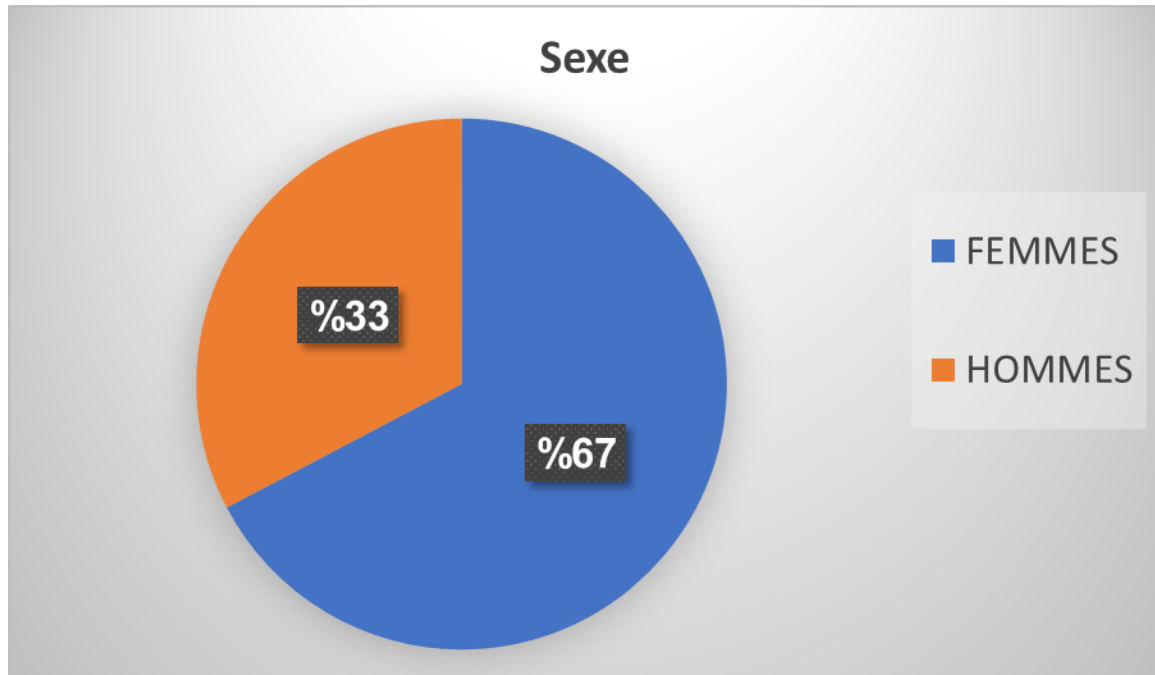


Figure 1 : Répartition de nos patients ayant une manifestation dermatologique selon le sexe

Sur un total de 1640 patients suivis au sein de notre service pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, l'atteinte dermatologique était présente chez 98 malades.

Il s'agit de 66 femmes et 32 Hommes soit un sex ratio F/H à 2.

B. Age :

L'âge moyen de nos malades est de 34,7 ans au moment du diagnostic de la MICI, avec des extrêmes d'âge allant de 15 à 80 ans.

C. Tabagisme

Parmi nos patients qui avaient une MICI associée à une manifestation dermatologique, 12,3% des cas avaient un antécédent de tabagisme (n=12).

D. Antécédents médicaux et chirurgicaux autres que intestinales ou périnéales :

Les antécédents médicaux de ces patients comportent un diabète dans 7,1% des cas (n=7), une pathologie thyroïdienne dans 5,1% des cas (n=5), une hypertension artérielle (HTA), une allergie et/ou toxicité médicamenteuse et une tuberculose intestinale dans 3% des cas chacun (n=3), un rhumatisme articulaire aigu (RAA) dans 2% des cas (n=2), une rhinite allergique, une maladie Cœliaque, une maladie de Behçet, une polyarthrite rhumatoïde (PR), une fibromyalgies, une dyslipidémie, une ostéoporose, une néphropathie, une endométriose, et un psoriasis en goutte depuis l'enfance dans 1% des cas chacun (n=1).

Les antécédents chirurgicaux retrouvent une appendicectomie dans 3% des cas (n=3), une cholécystectomie dans 2% des cas (n=2), une chirurgie sur un nodule bénin du sein et une chirurgie pour lithiase rénale dans 1% des cas chacun (n=1).

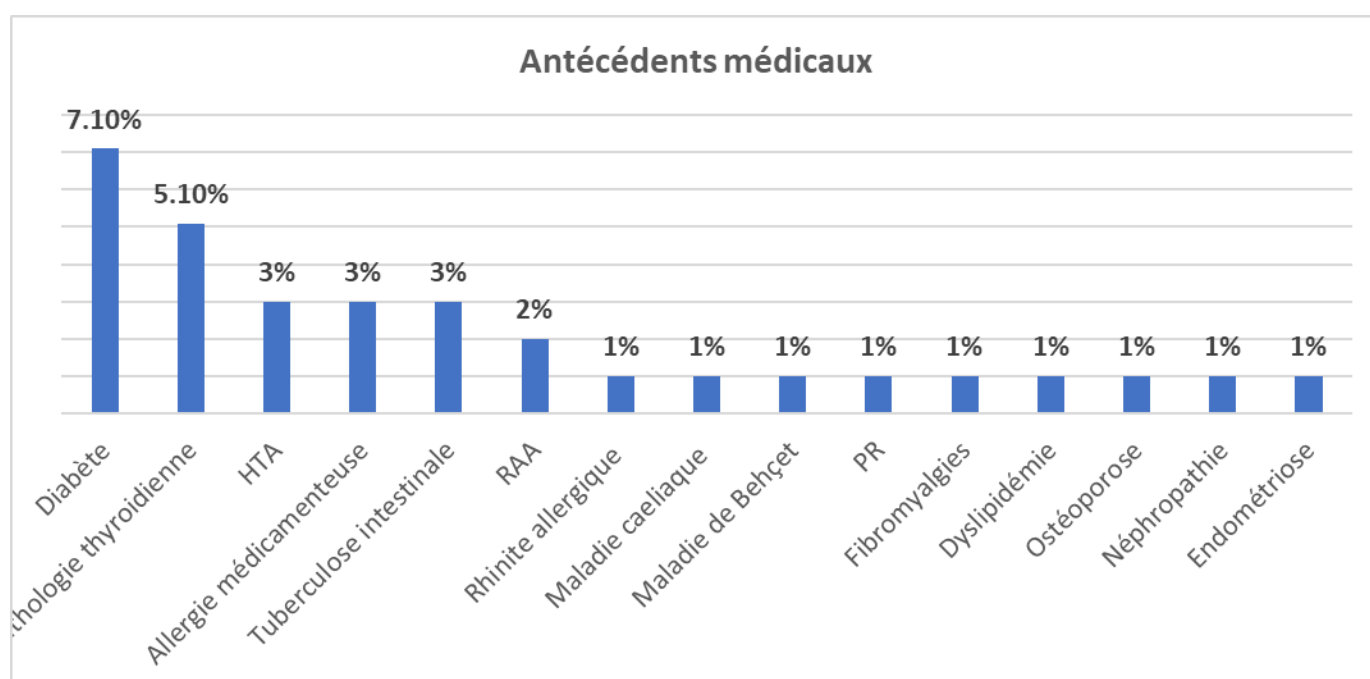


Figure 2 : Antécédents médicaux de nos patients ayant une manifestation dermatologique associée à une MICI

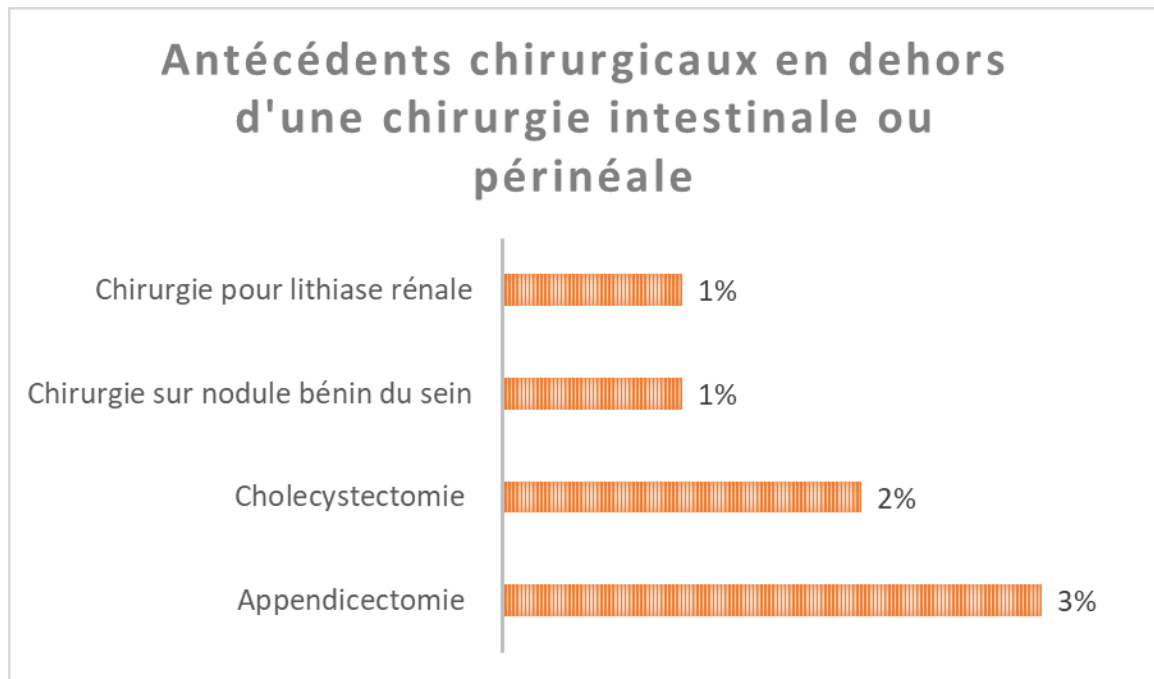


Figure 3: Antécédents chirurgicaux en dehors d'une chirurgie intestinale ou périnéale de nos patients ayant une manifestation dermatologique associée à une MICI

E. Antécédent de résection chirurgicale :

Parmi nos patients qui avaient une MICI associée à une manifestation dermatologique; 25,5% avaient un antécédent de chirurgie intestinale (n=25).

Dans 8,1% des cas, il s'agissait d'une résection iléo-caecale avec anastomose iléo-colique (n=8), dans 5,1% des cas il s'agissait d'une colectomies sub-total (n=5), dans 5% des cas il s'agissait de résections segmentaires grêliques ou coliques(n=5).

Dans 2% des cas, il s'agissait de résections iléo-coliques avec anastomose iléo-transverse (n=2), dans 2% des cas il s'agissait d'hémi-colectomies droites avec résection de la dernière anse iléale (n=2), et dans 2% des cas il s'agissait d'une colectomie total avec anastomose iléo-anale (n=2).

Dans 1% des cas (n=1), il s'agissait d'une gastro-entéro-anastomose.

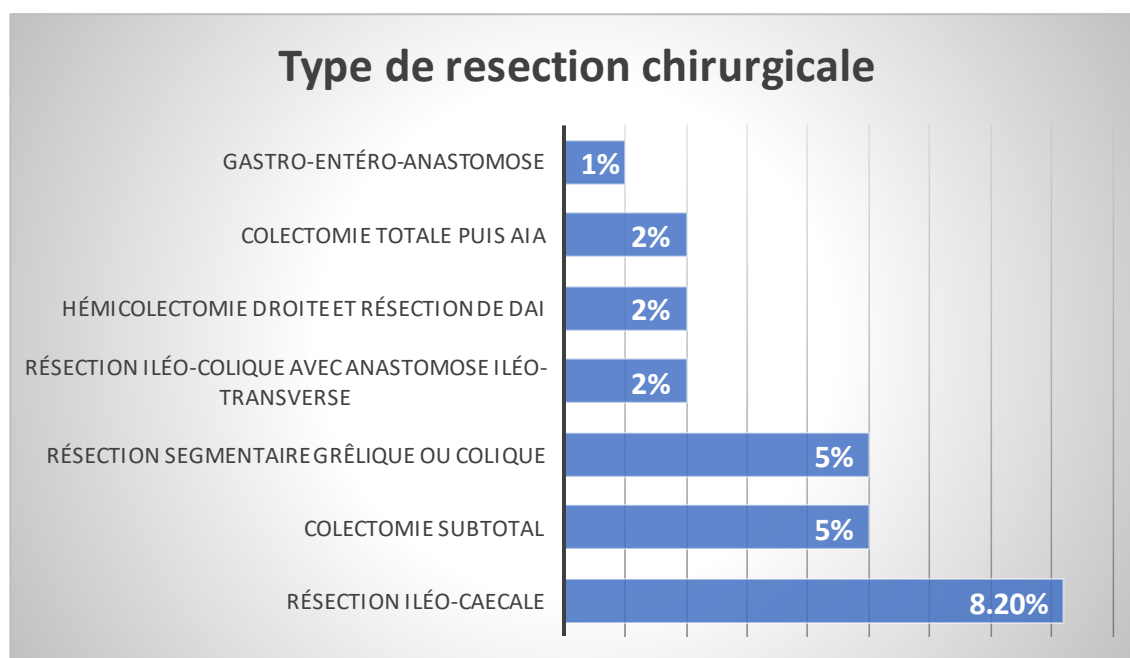


Figure 4 : Type de résection chirurgicale chez les patients ayant une manifestation dermatologique associée à une MICI

F. Antécédents de chirurgie périnéale

Parmi nos patients qui avaient une MICI associée à une manifestation dermatologique, 10,1% des cas avaient un antécédent de chirurgie périnéale (n=10).

G. Antécédents familiaux de MICI

Parmi nos patients qui avaient une MICI associée à une manifestation dermatologique, 5,1% des cas avaient des antécédents familiaux de MICI (n=5).

II. Caractéristique de la maladie digestive sous-jacente :

A. Type de MICI

Parmi les 98 patients suivis pour une MICI et qui ont développé une atteinte dermatologique, il s'agissait d'une maladie de Crohn dans 73,5% des cas (n=72) et de recto-colite hémorragique dans 26,5% des cas (n=26).

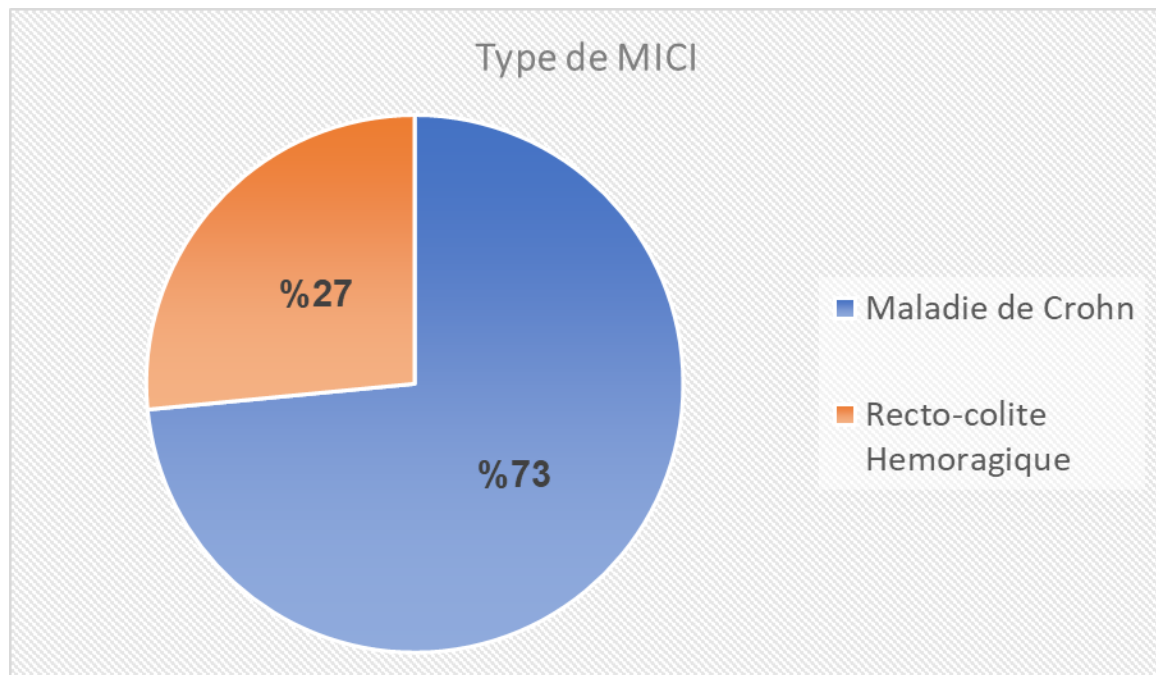


Figure 5 : Type de MICI chez les patients ayant une manifestation dermatologique associée

B. Localisation de la MICI :

1. Localisation de la maladie de crohn :

Concernant les 72 patients qui avaient une maladie de Crohn associé à une atteinte dermatologique : il s'agissait d'une localisation iléocolique dans 38,8% des cas (n=38), colique dans 24,5% des cas (n=24), iléale dans 9,2% des cas (n=9), haute dans 9,2% des cas (n=9), et il y avait l'association de 2 localisations dans 8,2% cas (n=8).

Concernant l'atteinte haute : il s'agissait d'une atteinte gastrique dans 3% des cas (n=3), duodénale dans 3% des cas (n=3), jéjunale dans 2% des cas (n=2) œsophagienne dans 1% des cas (n=1).

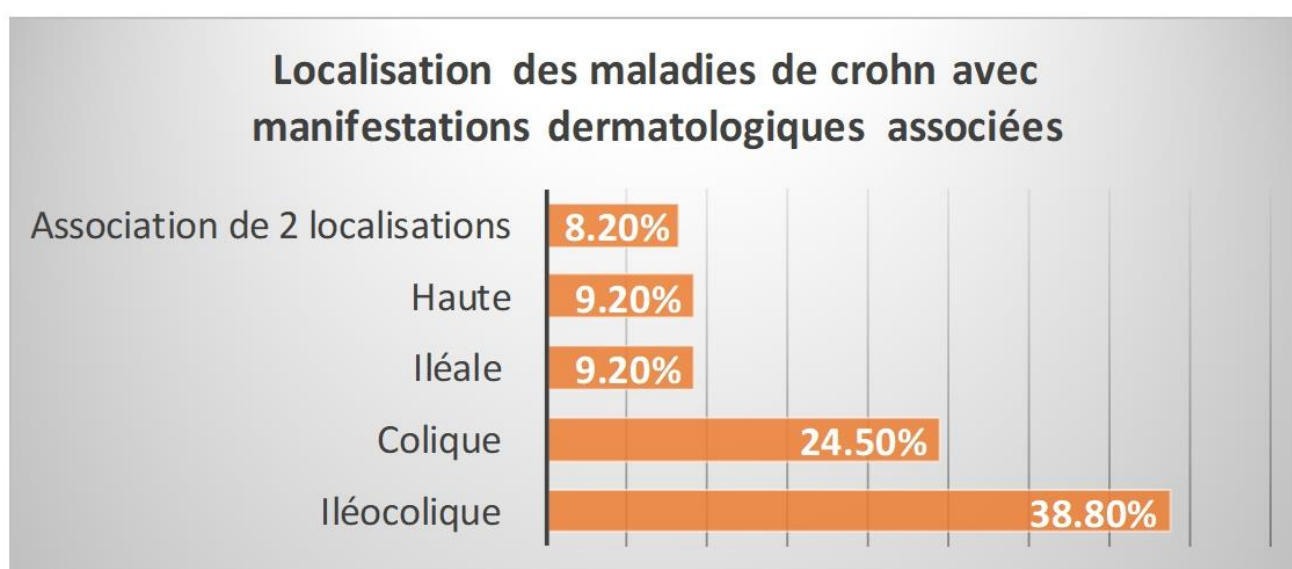


Figure 6 : Localisation des MC avec manifestations dermatologiques associées

2. Localisation de la RCH

Concernant les 26 patients qui ont une RCH avec atteinte dermatologique associée : il s'agissait d'une atteinte colique gauche dans 10,2% des cas (n=10), d'une atteinte pancolique dans 10,2% des cas (n=10), et d'une atteinte rectale dans 6,1% des cas (n=6).

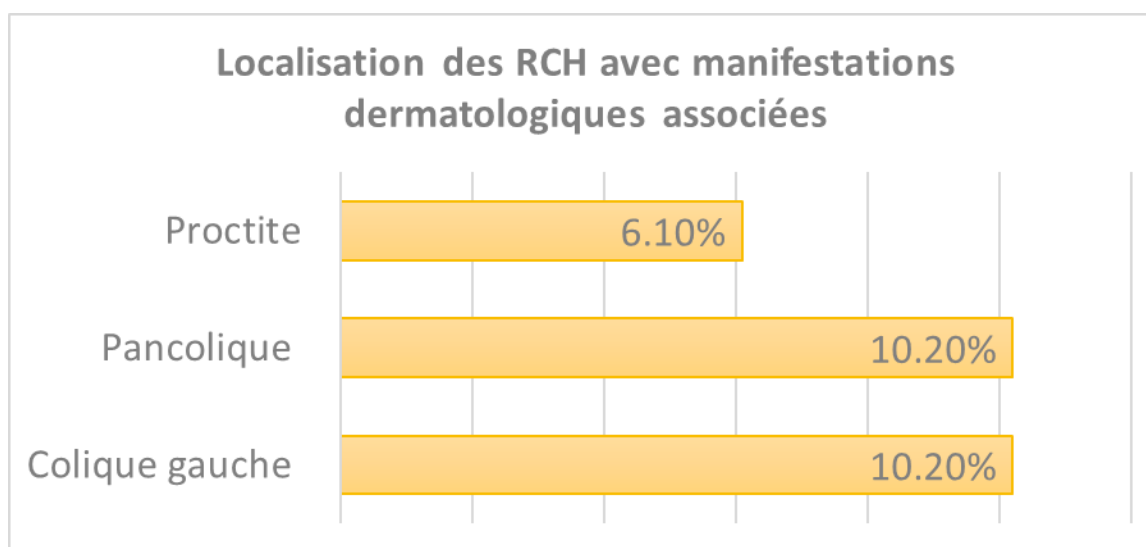


Figure 7 : Localisation des RCH avec manifestations dermatologiques associées

C. Phénotype de la maladie de Crohn :

Concernant les 72 patients qui avaient une maladie de Crohn associé à une atteinte dermatologique, il s'agissait d'un phénotype luminale dans 34,7% des cas (n=34), sténosant dans 28,6% des cas (n=28), pénétrant dans 11,2% des cas (n=11), associés à des manifestations ano-périnéales (MAP) dans 26,5% des cas (n=26) .

Il y avait l'association de 2 phénotypes dans 23,5% des cas (n=23).

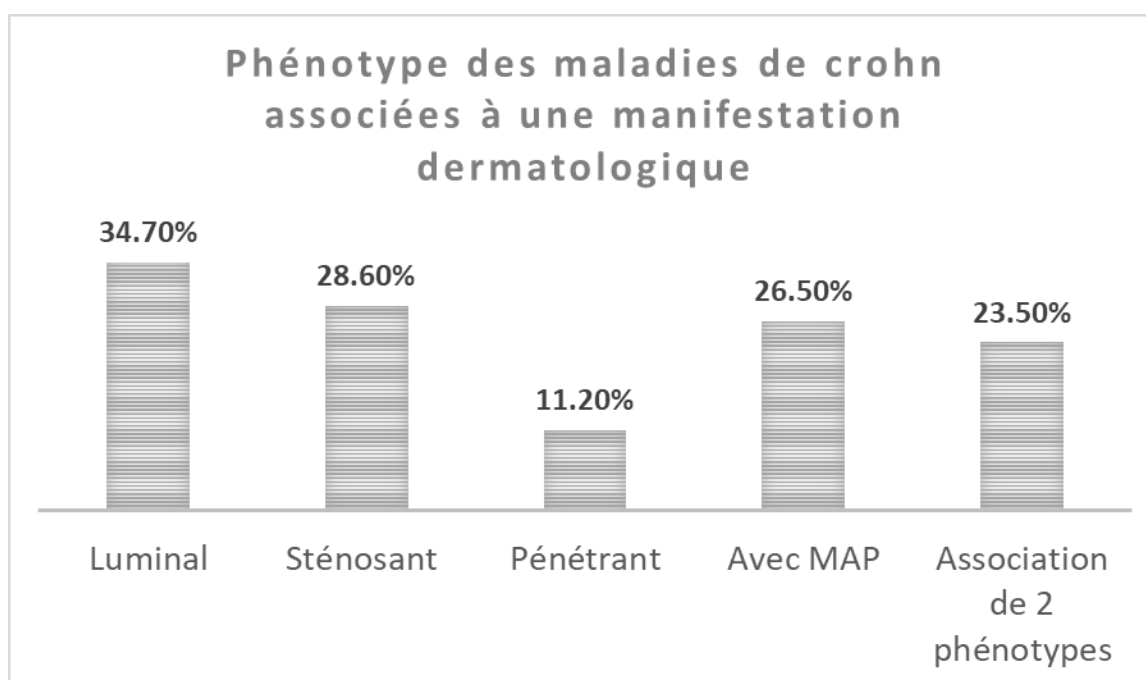


Figure 8 : Phénotype des MC avec manifestations dermatologiques associées

III. Caractéristiques de la dermatose associée

A. Prévalence de l'atteinte dermatologique :

Sur un total de 1640 patients suivis au sein de notre service pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, il s'agissait de 1084 maladie de Crohn et 556 RCH.

L'atteinte dermatologique était présente chez 98 malades soit une prévalence de 6%. Au cours de la MC, l'atteinte dermatologique était présente chez 72 patients soit une prévalence de 4,3% .

Au cours de la RCH, l'atteinte dermatologique était présente chez 26 patients soit une prévalence 1,6%.

B. Classification et type d'atteinte dermatologique

Concernant les atteintes dermatologiques, il s'agissait d'une dermatose réactionnelle dans 40,8% cas (n=40), d'une dermatose inflammatoire associée dans 38,7% des cas (n=38), d'une dermatose secondaire aux thérapies dans 23,5% des cas (n=23), d'une dermatose inclassable dans 5,1% des cas (n=5) et d'une dermatose carencielle dans 3% des cas (n=3).

Classification des atteintes dermatologiques associées aux MICI

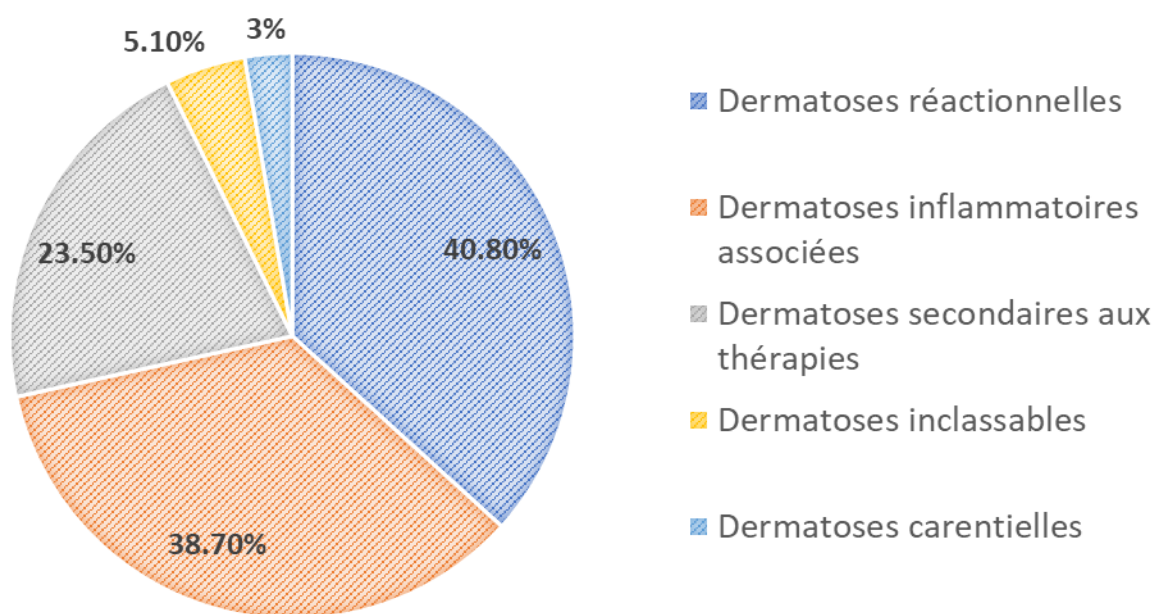


Figure 9 : Classification des atteintes dermatologiques associées aux MICI

Concernant les dermatoses réactionnelles, voici un tableau qui les regroupe par ordre de fréquence (Tableau I). Il s'agissait d'un érythème noueux (figure 10) dans 20,4% des cas (n=20), d'une aphtose buccale dans 11,2% des cas (n=11), d'un Pyoderma Gangrenosum (figure 11 : A et B) dans 8,2% des cas (n=8), et d'un syndrome de Sweet dans 1% des cas (n=1).

	Valeur absolue	Pourcentage
Érythème noueux	N=20	20,4% des cas
Aphtose buccale	N=11	11,2% des cas
Pyoderma gangrenosum	N=8	8,2% des cas
Syndrome de Sweet	N=1	1% des cas

Tableau I : les dermatoses réactionnelles par ordre de fréquence



Figure 10 : Érythème noueux



A



B

Figure 11: Pyoderma Gangrenosum

Concernant les dermatoses inflammatoires associées, voici un tableau qui les regroupe par ordre de fréquence (Tableau II). Il s'agissait d'un psoriasis dans 21,4% des cas (n=21), un vitiligo dans 5,1% des cas (n=5), un syndrome sec et un lichen dans 4% des cas chacun (n=4), une dermatose bulleuse dans 2% des cas (n=2) dont un pemphigus foliacé, un lupus cutané dans un cas et un purpura vasculaire dans 1% des cas chacun (n=1).

	Valeur absolue	Pourcentage
Psoriasis	N=21	21,4% des cas (n=21),
Vitiligo	N=5	5,1% des cas (n=5),
Syndrome sec	N=4	4% des cas chacun (n=4),
Lichen	N=4	4% des cas chacun (n=4),
Dermatose bulleuse (dont un pemphigus foliacée)	N=2	2% des cas (n=2)
Lupus cutané	N=1	1% des cas (n=1).
Purpura vasculaire	N=1	1% des cas (n=1).

Tableau II : les dermatoses inflammatoires associées par ordre de fréquence

Concernant les dermatoses secondaires aux thérapies, voici un tableau qui les regroupent par ordre de fréquence (tableau III):

	Valeur absolue	Pourcentage
Rash cutanée secondaire aux acide 5-aminosalicylique (5-ASA)	N=8	8,2% des cas
Psoriasis paradoxale dû aux anti-TNF	N=6	6,1% des cas
Rash cutanée secondaire a l’Azathioprine (Imurel®) ou à la 6-mercaptopurine (Purinéthol®)	N=2	2% des cas
Réaction d’hypersensibilité immédiate (Urticaire) secondaire a l’Infliximab	N=2	2% des cas
DRESS Syndrome secondaire à l’Infliximab	N=1	1% des cas
Toxidermie secondaire a l’Adalimumab	N=1	1% des cas
Lupus immunologique et biologique devenu cutanée (masque lupique) après introduction de l’Infliximab	N=1	1% des cas
Complication infectieuse (phlegmon du pied) sous Infliximab	N=1	1% des cas
Pelade secondaire à l’Adalimumab (figure 12)	N=1	1% des cas (n=1).

Tableau III : les dermatoses secondaires aux thérapies par ordre de fréquence

Dans le cas du psoriasis paradoxale : 50% de ces patients étaient sous Infliximab et 50% de ces patients étaient sous Adalimumab. Il s'agissait de deux cas de psoriasis inversé (Figs. 13a - 13c), d'un cas de psoriasis génital (Figs. 14a et 14b), d'un cas de psoriasis en plaques, un cas de psoriasis pustuleux avec atteinte palmoplantaire et cuir chevelu, et un cas de psoriasis en goutte (tableau I). Une confirmation histologique a été nécessaire chez un patient.

	Localisation
Patient 1 (Fig. 1)	Pli cutané : - Infra-mammaire, Rétro-auriculaire - Interfessier, Ombilical
Patient 2 (Fig. 2)	Génital : Pubis, Pénis, Scrotum
Patient 3	Pli cutané : Interfessier, Périnéal
Patient 4	Bras, Tronc
Patient 5	Cuir chevelu et palmo-plantaire
Patient 6	4 membres, Tronc , Pubis

Tableau IV : Localisation et score de gravité de l'atteinte cutanée lors du psoriasis paradoxal



Figure 12: Pelade secondaire à l'Adalimumab



Figure 13: Psoriasis inversé

(a)Ombilical et sous-mammaire (b)Rétro-auriculaire (c)Inter-fessier

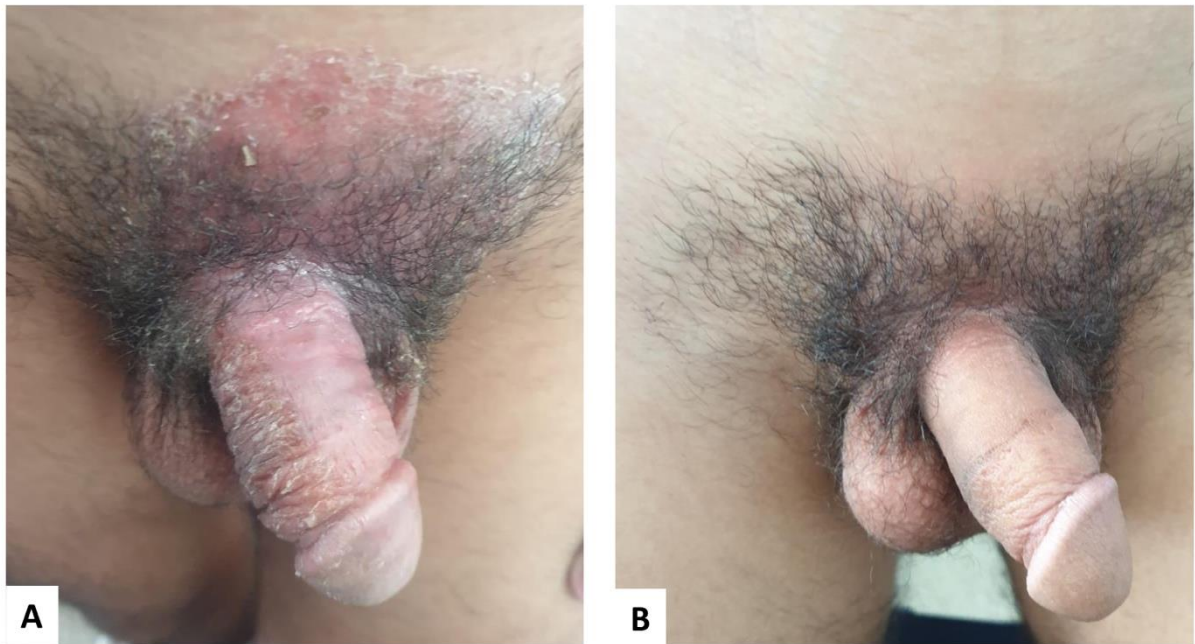


Figure 14: (A) psoriasis génital (B) Évolution après traitement par dermocorticoïdes

Concernant les dermatoses inclassables, il s'agissait d'un carcinome basocellulaire, d'un mélanome de l'orteil, d'une hypodermite non étiquetée (pouvant être soit en rapport avec la maladie de Crohn, soit un effet secondaire à l'Imurel), un eczéma chronique, et une éruption erythémato-papuleuse du dos et du thorax qui n'a pas été étiquetée dans 1% des cas chacun (n=1).

	Valeur absolue	Pourcentage
Carcinome basocellulaire	N=1	1% des cas
Mélanome de l'orteil	N=1	1% des cas
Eczéma chronique	N=1	1% des cas
Hypodermite non étiquetée (soit en rapport avec sa MC, soit effet secondaire à l'Imurel),	N=1	1% des cas
Éruption erythémato- papuleuse du dos et du thorax non étiquetée	N=1	1% des cas

Tableau V : les dermatoses inclassables

Concernant les dermatoses carentielles, il s'agissait d'une hyperkératose folliculaire dans 2% des cas (n=2), et d'une dermite séborrhéique dans 1% des cas (n=1).

A noter que 8,2% de ces patients (n=8) avaient 2 manifestations dermatologiques associés.

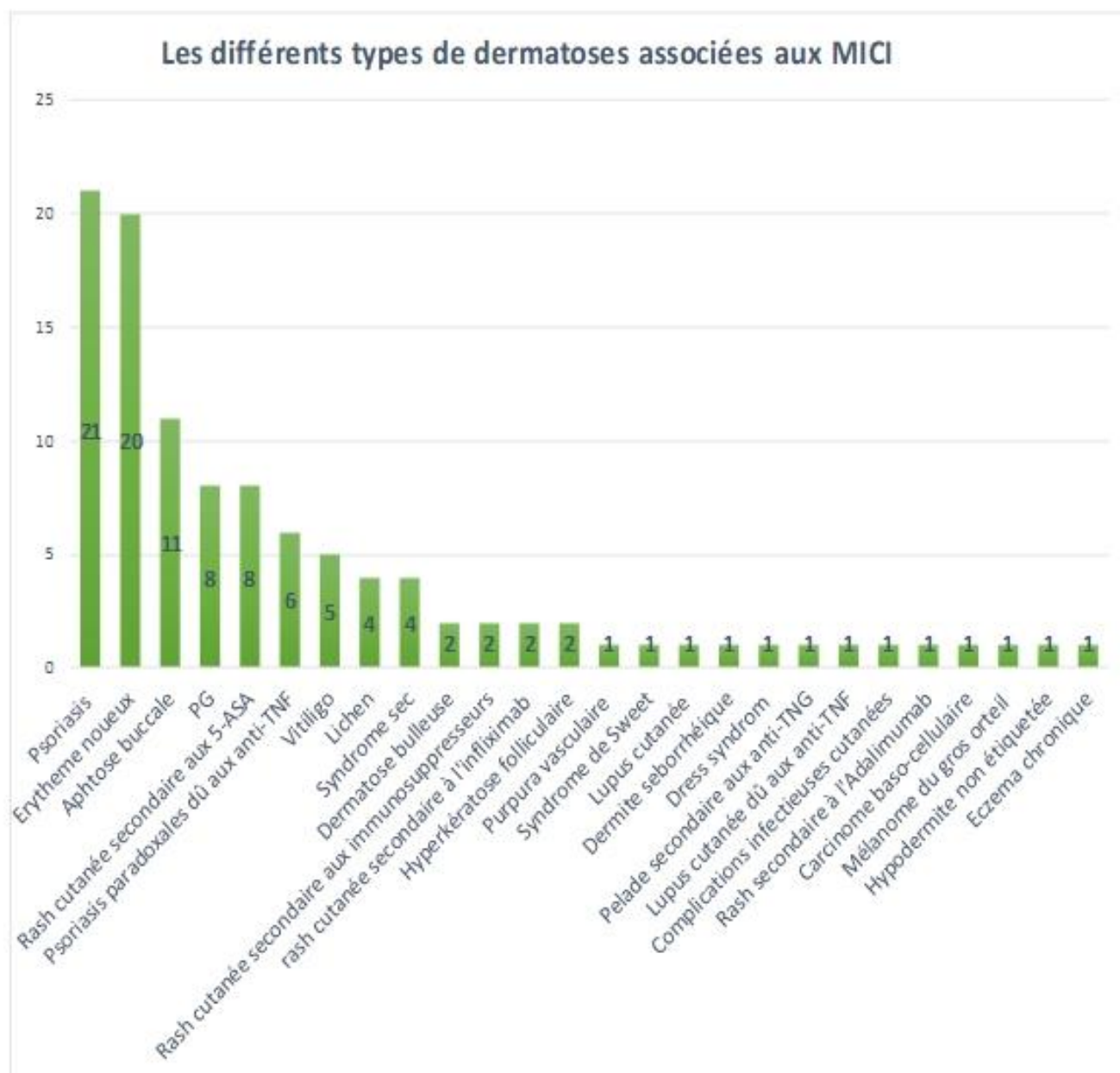


Figure 15: Les différents types de dermatoses associées aux MICI

C. Délai d'apparition et récurrence de la dermatose :

Au moment de l'apparition des lésions dermatologiques ; 41,8% des cas étaient en poussée clinique de leurs MICI sous-jacente (n=41). Dans 25,5% des cas il s'agissait d'une poussée inaugurale associée à une dermatose (n=25) et dans 16,3% des cas il s'agissait d'une manifestation dermatologique apparue à distance de la première poussée de MICI mais concomitante à une autre poussée (n=16).

Dans 23,5% des cas, les patients étaient en rémission clinique (n=23) et dans 34,7% des cas le diagnostic de l'atteinte dermatologique a précédé le diagnostic de la MICI (n=34).

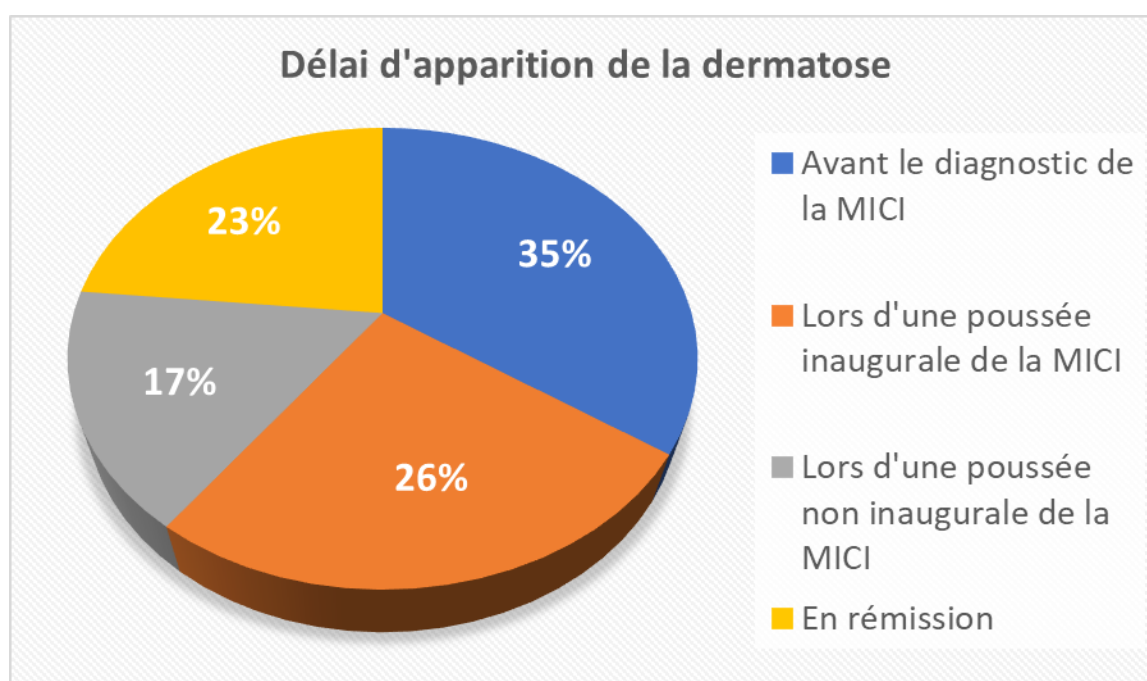


Figure 16 : Délai d'apparition de la dermatose

Au moment de l'apparition de la dermatose, la poussée était légère dans 7,1% des (n=7), modérée dans 24,5% des cas (n=24), sévère dans 10,2% des cas (n=10), et les patients présentaient une manifestation ano-périnéale active dans 2% des cas (n=2).

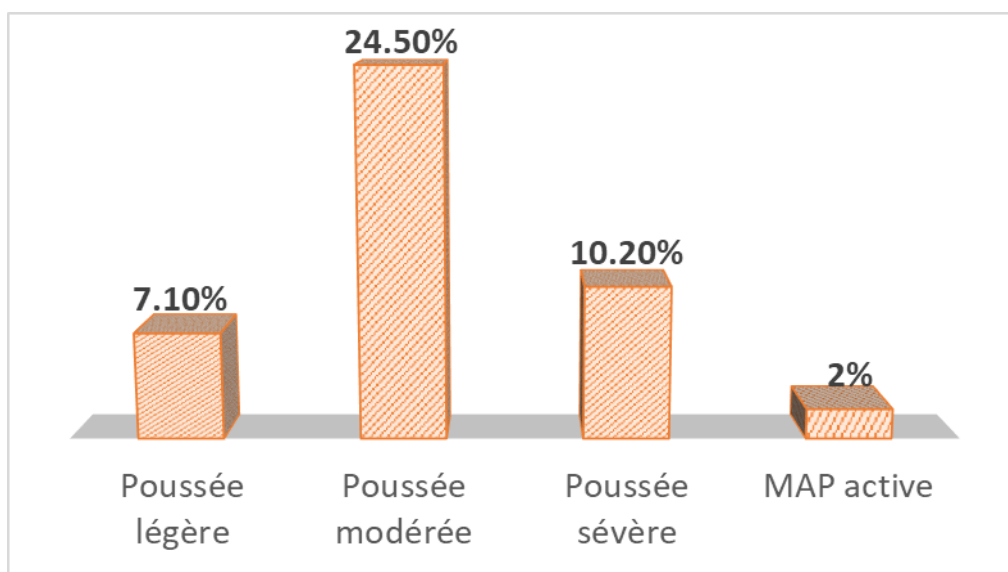


Figure 17: Sévérité de la poussée clinique lors de l'apparition de la dermatose

Chez les 21 patients qui avaient un psoriasis, 42,9% avait été diagnostiqué d'un psoriasis avant le diagnostic de la MICI (n=9), 14,3% étaient en poussée sévère de leur MICI sous-jacente (n=3), et 14,3% des patients étaient en rémission clinique (n=3), absence de données dans 6 cas.

Chez les 20 patients chez qui un diagnostic d'érythème noueux (EN) avait été posé, 80% des patients étaient en poussée clinique au moment du diagnostic de l'EN (n=16), et 20% étaient en rémission clinique. Par ailleurs, 15% des patients ont récidivé (n=3).

Chez les 11 patients qui avaient une aphtose buccale : 81,8% étaient en poussée clinique de leur MICI sous-jacente au moment du diagnostic de la dermatose (n=9), et 18,2% étaient en rémission clinique (n=2).

Chez les 8 patients qui avaient un Pyoderma Gangrenosum (PG), 50% des patients étaient en poussée clinique de leur MICI sous-jacente au moment de l'apparition d'une poussée de PG (n=4), mais au total 50% avaient été diagnostiqué d'un PG avant le diagnostic

de MICI (n=4). Par ailleurs, 25% des patients ont présenté une récurrence (n=2) et les récurrences étaient concomitantes aux poussées de la MICI sous-jacente. L'un de ces 2 patients a présenté 3 récurrences.

Chez les 8 patients qui avaient un rash secondaire sous 5-ASA, 37,5% des patients étaient en poussée clinique (n=3) et 62,5% des patients étaient en rémission (n=5).

Chez les 6 patients qui avaient un psoriasis paradoxal dû aux anti-TNF, 83,3% étaient en rémission (n=5) et 16,7% des cas étaient en poussée modérée (n=1). Le délai moyen d'apparition du psoriasis paradoxal était de neuf mois à compter du début du traitement

D. Manifestations extradigestives associées à l'atteinte cutanée:

Ces patients avaient des manifestations extradigestives associées dans 49% des cas (n= 48), il s'agissait de manifestations articulaires dans 33,7% (n=33), hépatobiliaire dans 8,2% (n= 8), oculaire dans 5,1%% (n=5) , vasculaire dans 1% (n=1), pulmonaire dans 1% des cas (n=1)

Concernant les manifestations articulaires associées, il s'agissait d'arthralgies/arthritis périphériques pauci-articulaire dans 17,3% des cas (n=17), d'arthralgies/arthritis périphériques poly-articulaires dans 8,2% des cas (n=8), de sacro-illite dans 4% des cas (n=4), de spondylarthrite ankylosante dans 2% des cas (n =2), de douleurs lombaires et de polyarthrite rhumatoïde dans 1% des cas chacune(n=1)

Concernant les manifestations hépatobiliaires, il s'agissait d'une stéatose hépatique dans 4% des cas (n=4), d'une cholestase anictérique d'origine indéterminé dans 2% des cas (n=2), d'une lithiase vésiculaire, d'une Cholangite sclérosante primitive et d'une hypertension portale sur maladie vasculaire porto-sinusoidale dans 1% des cas chacun.

Concernant les manifestations oculaire, il s'agissait d'une rougeur oculaire dans 2% des cas (n=2), une uvéite dans 2% des cas (n=2), des troubles visuels dans 1% des cas(n=1), et une épisclérite récidivante dans 1% des cas(n=1).

Concernant les manifestations vasculaires, il s'agissait d'un seul cas de thrombophlébite des membres inférieurs.

IV. Traitement

A. Traitement au moment de la manifestation dermatologique

Au moment de l'apparition des lésions, 56,1% des patients n'étaient encore sous aucun traitement (n=55) , 12,2% des patients étaient sous 5-ASA orale (n=12), 8,2% des patients étaient sous Infliximab (n=8), 5,1% des patients étaient sous Adalimumab (n=5), 3% des cas étaient sous Azathioprine ou 6-mercaptopurine (n=3), et 2% des patients étaient respectivement sous combothérapie à dose immunogène, corticoïdes et Méthotrexate (n=2).

B. Répercussion de l'apparition d'une dermatose sur le traitement de la MICI sous-jacente

L'apparition de ces manifestations dermatologiques ont motivé un changement thérapeutique dans 55,1% des cas (n=54).

Ce changement thérapeutique était représenté par :

- La mise sous corticoïdes chez un patient qui était en abstention thérapeutique au préalable dans 25,5% des cas (n=25), et ces corticoïdes étaient en association aux 5-ASA dans 17,3% des cas (n=17)
- Un arrêt du traitement de fond de la MICI incriminé dans la dermatose dans 11,2 % des cas (n=11).
- Un changement de classe thérapeutique dans 4% des cas (n=4) représenté par le remplacement des 5-ASA par l'azathioprine dans 2% des cas (n=2), le remplacement des 5-ASA par le Simponi dans 1% des cas (n=1), et le switch de l'Infliximab à l'Adalimumab en association au Méthotrexate dans 1% des cas (n=1)
- Un Swap à l'Ustekinumab dans 3% des cas (n=3)
- Dans 2% des cas chacun :
 - Une augmentation de la dose d'Azathioprine d'une dose immunogène à une dose thérapeutique lors d'une combothérapie (n=2)
 - Un report de la perfusion d'infliximab ou de l'injection d'Adalimumab (n=2)

- La mise en abstention thérapeutique (n=2)
 - La mise sous Méthotrexate seul chez 2 patients, dont un patient qui avait un rhumatisme psoriasique associé à une maladie de Crohn
 - Dans 1% des cas chacun :
 - La dégression du Budésonide et la mise sous Azathioprine (n=1).
 - Le passage de la forme orale des 5-ASA à la forme topique des 5-ASA
- (n =1)

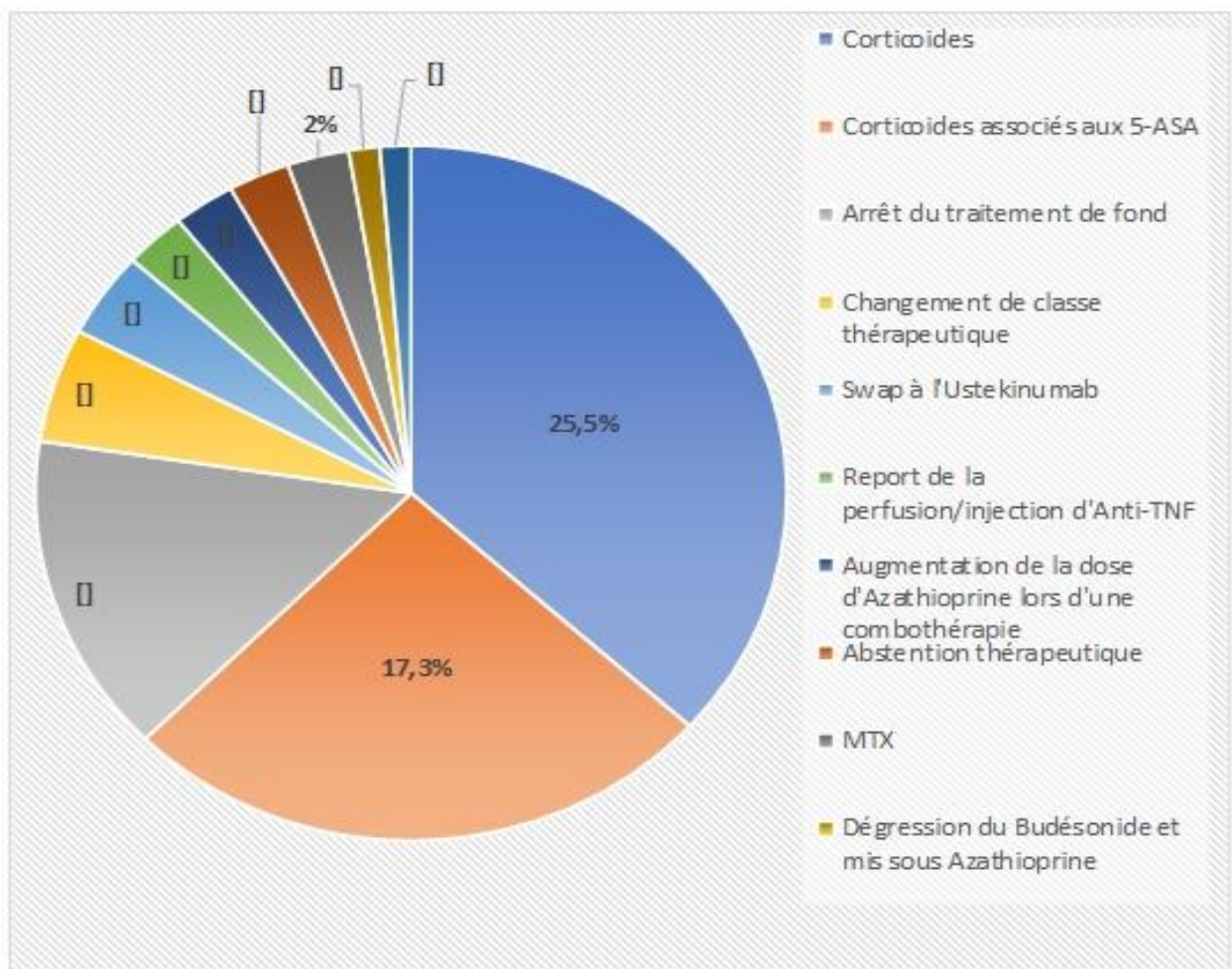


Figure 17: Résumé des différentes répercussions thérapeutiques de l'apparition d'une dermatose sur le traitement de la MICI sous-jacente

1. Répercussions thérapeutiques chez les patients qui présentent un érythème noueux

Chez les 20 patients chez qui un diagnostic d'EN a été posé : 75 % d'entre eux ont eu une répercussion thérapeutique (n=15), et 25% d'entre eux n'ont bénéficié d'aucune modification thérapeutique et leur traitement de fond a été maintenu (n=5).

Concernant ceux qui ont eu une modification thérapeutique, 70% d'entre eux étaient en abstention thérapeutique lors du diagnostic de l'EN et ont été mis sous corticoïdes et parfois même associé au 5-ASA (n=14), et 5% d'entre eux ont bénéficié d'une augmentation de la dose d'Azathioprine lors d'une combothérapie à dose immunogène(n=1).

2. Répercussions thérapeutiques chez les patients qui présentent une aphtose buccale :

Chez les 11 patients chez qui une aphtose buccale a été diagnostiquée : 72,7% d'entre eux ont eu une répercussion thérapeutique (n=8), et 27,3% d'entre eux n'ont bénéficié d'aucune modification thérapeutique et leur traitement de fond a été maintenu (n=3).

Concernant ceux qui ont eu une modification thérapeutique, 27,3% d'entre eux ont été mis sous corticoïdes tandis qu'ils étaient en abstention thérapeutique (n=3), 27,3% ont été mis sous 5-ASA alors qu'ils étaient en abstention thérapeutique (n=3), et 18,2% ont été mis sous corticoïdes et 5-ASA (n=2) alors qu'ils étaient en abstention thérapeutique.

A noter que 81,8% ont présenté une aphtose buccale concomitamment à une poussée de leur maladie sous-jacente (n=9)

Par ailleurs, parmi ces patients, 18,2% d'entre eux ont été mis sous colchicine (n=2) , 18,2% d'entre eux ont bénéficié d'un traitement corticoïdes en gargarisme (n=2) et 9% d'entre ont bénéficié d'aspirine en bains de bouche (n=1).

3. Répercussions thérapeutiques chez les patients qui présentent un Pyoderma Gangrenosum (PG):

Chez les 8 patients chez qui un PG a été diagnostiquée, 50% d'entre eux ont eu une répercussion thérapeutique (n=4), et 50% d'entre eux n'ont bénéficié d'aucune modification thérapeutique et leur traitement de fond a été maintenu (n=4).

Concernant ceux qui ont eu une modification thérapeutique, ils ont tous été mis sous corticoïdes et 5-ASA (n=4) alors qu'ils étaient en abstention thérapeutique.

4. Répercussions thérapeutiques chez les patients qui présentent un rash secondaire sous 5-ASA

Chez les 8 patients qui avaient un rash secondaire sous 5-ASA, 100% d'entre eux ont eu une répercussion thérapeutique (n=8) : tous ont arrêté les 5-ASA (n=8) et parmi eux, 25% ont été mis en abstention thérapeutique (n=2), 25% ont été mis sous Azathioprine (n=2), 25% ont été mis sous corticoïdes (n=2), 12,5% a été mis sous Simponi (n=1), et enfin un patient a bénéficié d'un changement de la forme galénique (passage du 5-ASA oral au 5-ASA lavement).

5. Répercussions thérapeutiques chez les patients qui présentent un psoriasis

Chez les 21 patients qui avaient un psoriasis : 28,6% d'entre eux ont eu une répercussion thérapeutique (n=6), et 71,4% d'entre eux n'ont bénéficié d'aucune modification thérapeutique et leur traitement de fond a été maintenu en association à un traitement spécifique de la dermatose associée (n=15).

Concernant ceux qui ont eu une modification thérapeutique :

- 9,5% d'entre eux (n=2), ont été mis sous MTX tandis qu'ils étaient en abstention thérapeutique
- 4,8% d'entre eux (n=1), a été mis sous 5-ASA tandis qu'ils étaient en abstention thérapeutique
- 4,8% d'entre eux (n=1), a été mis sous corticoïdes devant une poussée sévère malgré le psoriasis
- 4,8% d'entre eux (n=1), a bénéficié d'une dégression rapide de corticoïdes et mis sous un traitement immunosuppresseurs
- 4,8% d'entre eux (n=1), a bénéficié d'une chirurgie pour sa RCH devant une poussée sévère de MICI

Chez ces patients qui étaient en poussée de leur MICI sous-jacente, 9,5% des cas ont bénéficié d'un traitement par crème kératolytique et/ou crème émolliente (n=2) et 4,8% des cas a été mis sous dermocorticoïdes (n=1).

6. Répercussions thérapeutiques chez les patients qui présentent un psoriasis paradoxales :

Chez les 6 patients qui avaient un psoriasis paradoxale: 33,3% d'entre eux ont eu une répercussion thérapeutique (n=2), et 66,7% d'entre eux n'ont bénéficié d'aucune modification thérapeutique et leur traitement de fond a été maintenu en association à un traitement topique de la dermatose associée (n=4).

Concernant ceux qui ont eu une modification thérapeutique, 16,7% d'entre eux (n=1) a bénéficié d'un switch de classe thérapeutique de l'Infliximab à l'Adalimumab en association au méthotrexate, et 16,7% d'entre eux (n=1) a bénéficié d'un swap vers l'Ustekinumab.

Concernant les traitements spécifiques du psoriasis associé, il s'agissait de dermocorticoïdes dans 33,3% des cas (n=2), d'une crème kératolytique dans 16,7% des cas (n=1), et d'une crème émolliente dans 16,7% des cas (n=1).

7. Répercussions thérapeutiques chez le patients qui présente une pelade (alopécie areata) secondaire aux anti-TNF :

Chez le seul patient qui présentait une alopécie areata secondaire aux anti-TNF, il n'y a pas eu de répercussion thérapeutique sur le traitement. En effet il y a eu maintien de son traitement de fond par Adalimumab associé des injections intra-lésionnelles de corticoïdes.



I. Épidémiologie

A. Épidémiologie des dermatoses :

Bien que, dans la majorité des cas, les symptômes des MICI concernent principalement le tractus gastro-intestinal, les manifestations extra-intestinales (MEI) sont relativement fréquentes. Jusqu'à 40 % des cas de MICI peuvent être compliqués par des MEI [1].

Dans la littérature, les manifestations dermatologiques viennent en troisième position, après les manifestations hépatiques et rhumatologiques et peuvent être présentes chez 10% à 15% de ces patients : [2][3] [4], bien que des taux plus élevés aient été documentés [5][6][7]. Dans notre série, la prévalence des manifestations dermatologiques est de 6%, elle est plus élevée dans la MC : 6,6% (n=72) que dans la RCH : 4,7% (n=26).

B. Épidémiologie des dermatoses réactionnelles :

1. L'érythème noueux (EN):

Dans la littérature, l'EN représente une des manifestations cutanées la plus fréquente au cours des MICI et touche 4,2 % à 7,5 % des patients [1][8]. Dans notre série, l'EN est la deuxième manifestation cutanée la plus fréquente et la première dermatose réactionnelle la plus fréquente. En effet 20,4% de nos patients avaient un EN (n=20), ce qui représente une prévalence de 1,3% sur l'ensemble des patients qui présentent une MICI.

Dans la littérature, sa prévalence est plus élevée au cours de la MC qu'au cours de la RCH[3][9]. Dans notre série, 14,3% des patients avaient un EN associé à une MC (n=14) et 6,1% avaient un EN associé à une RCH (n=6). Sa prévalence est légèrement plus élevée au cours de la MC (1,3%) qu'au cours de la RCH (1%).

Dans la littérature, l'EN apparaît plus fréquemment chez la femme jeune [8][10]. Dans notre série, l'EN apparaît plus fréquemment chez la femme que chez l'homme, il touche en effet 16 femmes pour 4 hommes et chez la femme la moyenne d'âge des patientes ayant eu un EN est de 29,9 ans, ce qui est concordant avec ce qui apparaît dans la littérature.

L'EN est plus fréquent chez les patients atteints de MICI avec HLA-B27 [10].

Dans notre série, le dosage de l'HLA B27 n'a été fait que chez les patients qui avaient une suspicion de spondylarthropathie ankylosante à savoir 4 patientes, et l'une d'entre elles avait un EN et un HLA-B27 positif.

L'EN apparaît généralement en concomitance avec de l'arthrite et une maladie active. En effet les lésions de l'EN sont en corrélation non pas avec la gravité/étendue de la maladie mais avec l'activité de la maladie sous-jacente, de plus les lésions d'EN s'aggravent avec les poussées de colite chez les patients atteints de MICI [11][12]. Dans notre série, 9,4 % de malades (n=9) qui avaient un EN avait une arthrite concomitante, et 80 % des patients qui avaient un EN étaient en poussée clinique au moment du diagnostic de l'EN (n=16).

L'atteinte colique dans la MC est associé à un risque plus important de présenter un EN[13]. Dans notre série, 14,3% des patients qui avaient un EN était porteur d'une MC (n=14) et il s'agissait d'atteinte colique dans 5,1% des cas (n=5).

2. L'aphtose buccale :

Dans la littérature, sa prévalence est de 10 % chez les MICI et elle est partagée par la RCH et la MC [14]. Dans notre série 11,2% de nos patients avaient une aphtose buccale (n=11), ce qui représente une prévalence de 0,7% sur l'ensemble des patients qui présentent une MICI.

Dans la littérature, les aphtes buccaux sont plus fréquents dans la MC (10 %) que dans la RCH (4 %) [3]. Dans notre série, 8,1% des patients avaient une aphtose buccale associés à une MC (n=8) et 3% avaient une aphtose buccale associés à une RCH (n=3). Sa prévalence est légèrement plus élevée au cours de la MC (0,7%) qu'au cours de la RCH (0,6%).

Dans la littérature, la stomatite aphteuse est plus fréquente dans les MICI actives que dans les MICI inactives [3] et d'autres études suggèrent que la stomatite aphteuse récurrente et l'apparition des symptômes sont souvent parallèles à l'activité de la RCH [11]. Dans notre série, les aphtes buccaux ont apparu pendant une MICI active dans 81,8% des cas, ce qui est concordant avec les données de la littérature.

Les lésions buccales sont aussi généralement associées au HLA-B27 [10].

3. Le Pyoderma Gangrenosum

Dans la littérature, le PG survient chez 1 à 3 % des patients atteints de MICI[15] [16].

Dans notre série 8,2% de nos patients avaient un PG (n=8), ce qui représente une prévalence de 0,5% sur l'ensemble des patients qui présentent une MICI.

Certaines études montrent que le PG est plus fréquent en cas de RCH que de MC[16], et lorsqu'il s'agit de MC il s'agit le plus souvent d'une atteinte pancolique [15]. Par ailleurs, une étude a montré que le PG est indépendant des poussées de la MICI[15] [17]. Dans notre série, 7,1% des patients avaient un PG associé à une MC (n=7) et 1% avait un PG associé à une RCH (n=1). Sa prévalence est plus élevée au cours de la MC (0,6%) qu'au cours de la RCH (0,2%). Lorsqu'il s'agissait de MC, il s'agit le plus souvent d'une atteinte iléo-colique. Par ailleurs 50% des patients qui présentaient un PG étaient en poussée clinique de leur MICI sous-jacente (n=4).

Il est aussi plus fréquent chez les femmes, chez ceux qui ont des antécédents familiaux de RCH et les patients d'origine d'Afrique noire[16]. Dans notre série, il est aussi fréquent chez les femmes (n=4) que chez les hommes (n=4), nos patients n'avaient pas d'antécédents familiaux de MICI et étaient tous d'origine marocaine.

Un traumatisme cutané peut précipiter l'apparition d'un PG en raison du phénomène dit de « pathergie »[18]. Dans notre série, ce facteur de risque n'était pas retrouvé.

4. Le Syndrome de Sweet (SS) :

Cette association avec les MICI n'est pas fréquente, son incidence au cours des MICI est moins fréquente que le PG[19]. Dans notre série, il n'y avait qu'un seul cas de SS.

Le SS survient plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes, principalement entre la 3e et la 5e décennie de la vie[19]. Dans notre série, le seul SS était une femme de 41 ans, ce qui correspond aux données de la littérature.

De plus, elle semble plus fréquente dans la MC que dans la RCH, et chez les patients avec atteinte colique [19]. Dans notre série, le seul SS était une RCH avec atteinte pancolique.

Le SS est fréquemment associé avec une MICI active dans environ 67 %-80 % des cas [17] [20]. Dans notre série, le seul SS était associé à une poussée de sa RCH en cours de traitement par corticoïdes.

C. Épidémiologie des dermatoses inflammatoires associés :

1. L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA):

Cette dermatose est rare mais associée dans 30 % à une MICI, principalement la MC[15], [21]. Dans notre série, il n'y avait pas de cas d'EBA.

2. Autres :

Ont été rapportées de manière ponctuelle : le vitiligo, la pelade, le lichen, le lupus érythémateux, la sclérodermie, le syndrome de Gougerot- Sjögren, la polychondrite, les vascularites et la panartérite noueuse [15].

Récemment, une étude menée afin de clarifier l'association entre les MICI et les maladies inflammatoires de la peau a montré que la rosacée, le psoriasis et la dermatite atopique étaient significativement associés aux MICI [22].

Parmi les nombreuses pathologies dermatologiques inflammatoires qui s'associent aux MICI, la plus fréquemment associée au MICI dans la littérature [23] et dans notre étude est le psoriasis. En effet il se manifeste chez 7 à 11 % de la population atteints de MICI contre 1 à 2 % de la population générale [24].

Le psoriasis survient plus fréquemment dans la MC (11,2 %) que dans la RCH (5,7 %) [19][23].

L'association des MICI avec le psoriasis serait liée à la fois à des facteurs génétiques et immunologiques comme expliqué précédemment dans le chapitre physiopathologie et c'est ce qui explique que l'incidence du psoriasis soit plus élevée chez les patients atteints de MC et de RCH et inversement que les patients atteints de psoriasis ont une prédisposition à la MC et à la RCH[17]. En effet une étude canadienne a montré que les patients suivis pour une MC avaient un risque multiplié par 1,6 de développer un psoriasis par rapport à la population générale et inversement les patients qui présentent un psoriasis ont un risque multiplié par 1,52 de développer une MC [25].

Dans notre série, 21,4% de nos patients avaient un psoriasis (n=21), ce qui représente une prévalence de 1,3% sur l'ensemble des patients qui présentent une MICI, soit la prévalence la plus élevée de toutes les dermatoses de notre série. 13,3% des patients avaient un psoriasis associé à une MC (n=13) et 8,2% avait un psoriasis associé à une RCH (n=8). Sa prévalence est plus élevée au cours de la RCH (1,4%) qu'au cours de la MC (1,2%).

Il n'existe pas de relation entre la gravité du psoriasis et l'activité des MICI [19].

Par ailleurs, il a été rapporté des cas de maladie de Verneuil associés aux MICI. En effet, une étude a montré que les MICI ont un risque multiplié par 9 de développer une maladie de Verneuil par rapport à la population générale, et elle est plus sévère chez ces patients [26].

D. Épidémiologie des dermatoses carencielles :

Concernant les dermatoses carencielles, on retrouve dans la littérature l'incidence de :

La carence en zinc (acrodermatite entéropathique) qui est la manifestation cutanée de la carence nutritionnelle la plus fréquente[23]. Elle est plus fréquente dans les MC (40%) que dans la RCH [23][24]. Dans notre série, il n'a pas été retrouvé de carence en zinc.

L'anémie ferriprive est plus fréquente au cours de la MC que dans la RCH (81% vs 39%)[23]. Nous avons exclu de notre série les manifestations cutanées relatives à l'anémie ferriprive au vu de leur fréquence.

La carence en acides gras essentiels est plus fréquente au cours de la MC que dans la RCH[23]. Dans notre série, il n'a pas été retrouvé de carence en acide gras.

E. Épidémiologie des dermatoses secondaires aux thérapies

1. Secondaires aux thérapies autres qu'anti-TNF-alpha :

a. Aminosalicylés :

Dans les études, les effets secondaires cutanés avec la Mesalazine ne sont pas plus fréquents que ceux observés avec un placebo [27].

La Salazopyrine a plus d'effets indésirables que les autres aminosalicylés car elle contient une autre molécule (un sulfamide : la sulphapyridine) en plus du 5-ASA [27].

Dans notre série, on retrouve un rash cutané secondaire aux acide 5-aminosalicylique (5-ASA) dans 8,1% des cas soit une prévalence de 0,5% des cas.

b. Azathioprine et 6-Mercaptopurine :

Les manifestations allergiques cutanées peuvent survenir en début de traitement et sont rares [28]. Dans notre série, on retrouve un rash cutané secondaire à l'Azathioprine ou à la 6-mercaptopurine dans 2% des cas soit une prévalence de 0,1% des cas.

Lorsque ces traitements sont associés à d'autres traitements immunodépresseurs (corticoïdes, biothérapies), cela augmente le risque d'infection (1% des cas) et notamment les infections virales (CMV, MNI, HSV, VZV..) [28].

L'Azathioprine ou à la 6-mercaptopurine augmentent le risque de cancers de la peau non mélanocytaires [28], d'où l'intérêt de la surveillance annuel par le dermatologue pendant le traitement et peut-être même après l'arrêt du traitement

Le risque de lymphome est réel mais très rare. La fréquence rapportée de lymphome chez des patients traités par ces 2 molécules chaque année est de 0,1% par an, et augmente chez les patients âgés (>65 ans) et de sexe masculin. Le lymphome induit par une primo-infection à virus Epstein-Barr quant à lui survient plus chez les patients jeunes (<30 ans) mais il est très grave [28].

2. Secondaires aux anti-TNF- α :

Le tableau VIII donne un aperçu des manifestations cutanées induites par les antagonistes du TNF dans les MICI et leur degré d'association au médicament[29].

Manifestations cutanées	Degré d'association
Réactions au site d'injections	Fort
Infections cutanées	Fort
Réactions psoriasiformes	Fort
Lupus-like syndromes	Fort
Vascularites	Fort
Erytheme multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique	Fort
Xérose et eczéma	Modéré
Réactions lichenoides secondaires au traitement	Modéré
Réactions granulomateuses secondaires au traitement	Modéré
Alopécie areata	Modéré
Dermatomyosite	Modéré
Cancers cutanées	Faible

Tableau VIII : Aperçu des manifestations cutanées induites par les anti-TNF et degré de l'association au médicament[29]

a. Les réactions cutanéomuqueuses indésirables :

Les réactions cutanéomuqueuses médicamenteuses dues aux anti-TNF- α chez les patients atteints de MICI ont une prévalence de 5 à 10% [30][31] [32]. Dans notre série, 11,2% de nos patients avaient une réaction médicamenteuse secondaire aux anti-TNF- α , ce qui représente une prévalence de 4,4% sur l'ensemble des patients traités par anti-TNF- α .

Selon la littérature, les réactions au site d'injection sont les effets indésirables les plus fréquents et représentent 30 % de tous les effets indésirables signalés et elles surviennent dans environ 13 % de toutes les injections [33]. Dans notre série, il n'y avait pas de cas de réactions au site d'injection.

Dans la littérature, les réactions d'hypersensibilité immédiate secondaire à la perfusion touchent 14 % des patients mais les réactions sévères sont rares (< 1 %). Dans notre série, 2% de nos patients avaient une réactions d'hypersensibilité immédiate secondaire a l'infliximab (n=2) à type de lésions urticariennes, ce qui représente une prévalence de 0,8% sur l'ensemble des patients traités par anti-TNF- α .

Les réactions d'hypersensibilité retardée secondaire à la perfusion sont fréquentes (1-27 %) et sont particulièrement fréquentes avec l'Infliximab, surtout si la deuxième dose est administrée plus de 20 semaines après la première [33]. Dans notre série, il n'y avait pas de cas de réactions d'hypersensibilité retardée.

La plupart des réactions à la perfusion ne sont pas d'origine immunitaire et sont liées au débit [34]. Dans une cohorte, la plupart des réactions à la perfusion ont été classées comme légères (51 %), 21 % étant considérées comme modérées, et 17 % considérées comme graves[35]. Cependant, dans l'étude TREAT, les réactions graves à la perfusion ont été peu fréquentes [36].

Il a été démontré que certains facteurs influencent le développement des réactions à la perfusion. En effet l'utilisation d'une phase d'attaque (0, 2, 6 semaines), l'utilisation d'une dose d'entretien régulière et l'administration concomitante d'immunomodulateurs diminuent le risque de réactions à la perfusion de l'infliximab en réduisant l'incidence de la formation d'anticorps [37].

Dans la littérature, des troubles potentiellement mortels, tels que l'urticaire-angioedème a été décrit dans un « case-report » à la 7^{ème} injection d'Adalimumab [38], et des cas d'anaphylaxie, de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont également été rapportés lors des traitements par anti-TNF- α [33]. Dans notre série, 2% de nos patients avaient des réactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital (n=2), ce qui représente une prévalence de 0,8% sur l'ensemble des patients traités par anti-TNF- α . Il s'agissait d'une toxidermie secondaire à l'Adalimumab confirmé à la biopsie cutanée, et d'un DRESS syndrome secondaire à l'Infliximab.

Dans notre expérience, 7,1% de nos patients avaient une réaction paradoxale (n=7), ce qui représente une prévalence de 2,8% sur l'ensemble des patients traités par anti-TNF- α . Les réactions paradoxales retrouvés dans notre expérience sont l'apparition d'un psoriasis paradoxale dans 5 cas, l'exacerbation d'un psoriasis préexistant dans un cas et l'exacerbation d'un lupus immunologique et biologique devenu cutanée (masque lupique) après introduction des anti-TNF- α dans un cas.

Dans la littérature, l'effet secondaire paradoxale le plus fréquent est l'exacerbation ou l'apparition de nouvelles lésions psoriasiques avec une prévalence estimée entre 1,6% et 2,7% [39], [40]. Dans notre expérience, 6,1% de nos patients avaient un psoriasis paradoxale (n=6), ce qui représente une prévalence de 2,4% sur l'ensemble des patients traités par anti-TNF- α .

Le type de psoriasis induit par les anti-TNF principalement retrouvé dans la littérature était le psoriasis pustuleux palmoplantaire [41][40]. En effet dans une étude, le psoriasis pustuleux est rapporté dans 56 % des cas, un psoriasis en plaques dans 55 % des cas, et un psoriasis en gouttes dans 15 % des patients traités par des agents anti-TNF- α [42]. Dans notre expérience, le type de psoriasis le plus fréquent est le psoriasis inverse, en effet on note deux cas de psoriasis inverse, un cas de psoriasis génital, un cas de psoriasis en plaques, un cas de psoriasis du cuir chevelu, et un cas de psoriasis en goutte.

Dans la littérature actuelle, l'Infliximab est l'inhibiteur du TNF- α le plus fréquemment rapporté pour induire des éruptions psoriasiques, suivi par l'Etanercept, l'Adalimumab, le Certolizumab pegol et le Golimumab [43]. Malgré cela, le taux d'incidence du psoriasis induit par les inhibiteurs du TNF reste le même pour tous les agents anti-TNF [39]. Dans notre expérience, l'Adalimumab a été responsable du psoriasis dans trois cas et l'Infliximab dans trois cas.

Les différents facteurs de risque identifiés comme prédisposant aux réactions paradoxales induites par les anti-TNF sont : le tabagisme, le sexe féminin, les antécédents personnels ou familiaux de pathologie inflammatoire cutanée, la MC, un indice de masse corporelle élevé et un traitement par Adalimumab [44].

Les différents facteurs de risque identifiés comme prédisposant au psoriasis induit par les inhibiteurs de TNF retrouvés dans différentes études sont : le tabagisme, le sexe féminin, et une prédisposition génétique au psoriasis [39]. Dans deux études, les patients atteints de MICI et de psoriasis induit par les inhibiteurs du TNF n'avaient pas d'antécédents personnels ou familiaux de psoriasis [40][39], ce qui était également le cas dans notre série.

Une cohorte de 1004 patients MICI traités par des agents anti-TNF- α , ont révélés des lésions de type psoriasis chez 27 patients, principalement affectés par la MC [40], dans notre série tous les patients qui ont présenté un psoriasis paradoxale était des maladies de Crohn, ce qui concorde avec les données de la littérature.

b. Les complications infectieuses cutanées

Plusieurs études menées chez des patients sous anti-TNF- α a analysé l'incidence et le type d'effets indésirables cutanés associés aux anti-TNF- α et a montré que les infections cutanées étaient les plus fréquentes [29] [45].

Également une étude rétrospective menée auprès de 709 patients sous traitement par anti-TNF- α ont démontré que les infections cutanées représentaient 21 % de toutes les infections qui surviennent au cours d'un traitement par anti-TNF soit la deuxième infection la plus fréquente après les infections pulmonaires [46].

Des infections cutanées bactériennes à l'instar de l'érysipèle, de la cellulite et d'abcès, ont été décrites chez environ 0,1 à 7% des patients [47]. La lésion cutanée bactérienne la plus fréquente est la cellulite, qui peut parfois aussi toucher les tissus mous.

Des infections cutanées virales à type de réactivation du virus de la varicelle et du zona (VZV), a été documentée chez environ 3 % des patients traités par des anti- TNF, principalement l'infliximab et l'Adalimumab [48], [49]. Des infections par le Papilloma virus, le Molluscum Contagiosum et le Cytomégalo virus ont aussi été décrits chez des patients sous traitement par des agents anti-TNF- α pour une autre cause que des MICI [47].

Les taux réels d'infections fongiques cutanées lors du traitement par anti-TNF varient de 1 à 6,9% selon certaines études [50].

En ce qui concerne le type de médicaments anti-TNF- α , l'Infliximab a été associé à des taux plus élevés d'infections cutanées que les autres médicaments [46], bien que d'autres études montrent une incidence légèrement plus élevée pour l'Adalimumab [49].

De nombreux facteurs peuvent contribuer à l'augmentation de l'incidence des infections cutanées lors d'un traitement par anti-TNF- α , notamment des doses plus élevées, un traitement immunosuppresseur concomitant et des comorbidités (y compris un diabète mal contrôlé)[50].

Dans notre expérience, un seul de nos patients avait un phlegmon du pied (n=1), ce qui représente une prévalence de 0,4% sur l'ensemble des patients traités par anti-TNF- α , mais à noter que nous avons exclu de notre étude les abcès périnéaux.

c. Les cancers cutanés :

L'augmentation de l'incidence des cancers de la peau chez les patients traités par des agents anti-TNF- α est encore controversée [17].

Lorsque l'on analyse le risque global de malignité associé au traitement anti-TNF, certaines études montrent une augmentation de son incidence, en particulier des lymphomes, tandis que d'autres montrent une augmentation de son risque [51].

Des lymphomes cutanés tels que le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary ont été documentés plus fréquemment chez les patients traités par une combinaison d'inhibiteurs du TNF- α et de thiopurines [33].

Certains auteurs ont rapporté un risque accru de cancers cutanés non mélanocytaires, en particulier le carcinome basocellulaire, et moins fréquemment le carcinome spino-cellulaire [33][52]. En effet, dans une étude une augmentation du risque de néoplasie cutanée non mélanique a également été démontrée dans une proportion allant jusqu'à 70 % chez les patients atteints de PR traités par des anti-TNF par rapport aux patients ne recevant pas de traitement biologique et un risque relatif accru par rapport à la durée du suivi [53].

Dans notre série, on retrouve un seul carcinome baso-cellulaire mais chez un patient qui n'étaient ni sous anti-TNF- α ni sous thiopurines.

F. Épidémiologie des manifestations extra-intestinales (MEI) associées à l'atteinte cutanée :

Diverses MEI peuvent survenir au cours de l'évolution des MICI [54], presque tous les systèmes organiques peuvent être touchés par les MICI, notamment le système hépatobiliaire, la peau , les yeux, les poumons, les reins, le système immunologique, hématologique et cardiovasculaire [3][55][56][25].

Par ordre de fréquence, ces manifestations sont hépatiques (50 %) : principalement la cholangite sclérosante primaire (CSP) suivi de l'hépatite auto-immune/granulomateuse, de la stéatose hépatique, de la cholestase, de la formation de calculs biliaires et enfin de la pancréatite auto-immune [5]. Dans notre série qui concerne les manifestations dermatologiques uniquement, nous avons 8,2 % (n=8) de manifestations hépatiques associés au manifestations dermatologiques. Il s'agissait d'une stéatose hépatique dans 4% des cas (n=4), d'une cholestase anictérique d'origine indéterminé dans 2% des cas (n=2), d'une lithiase vésiculaire, d'une Cholangite sclérosante primitive et d'une hypertension portale sur maladie vasculaire porto-sinusoidale dans 1% des cas chacun. Il s'agissait d'une MC dans tous les cas.

Puis viennent les manifestations rhumatologiques que l'on retrouve dans 40% des cas[5], il s'agit principalement des spondylarthropathies et des arthrites périphériques [5][2]. Dans notre série qui concerne les manifestations dermatologiques uniquement, nous avons 33,7 % (n=33) de manifestations rhumatologiques associés au manifestations dermatologiques. il s'agissait d'arthralgies/arthrite périphériques pauci-articulaire dans 17,3% des cas (n=17), d'arthralgies/arthrites périphériques poly-articulaires dans 8,2% des cas (n=8), de sacro-illite dans 4% des cas (n=4), de spondylarthrite ankylosante dans 2% des cas (n =2), de douleurs lombaires et de polyarthrite rhumatoïde dans 1% des cas chacune(n=1). Il s'agissait d'une MC dans 27,6% des cas (n=27) et d'une RCH dans 6,1% des cas (n=6).

Et enfin ophtalmologiques (2–5 %) avec une prédominance de l'épisclérite, de la sclérite et de l'uvéite [2][5]. Dans notre série qui concerne les manifestations dermatologiques uniquement, nous avons 5,1% (n=5) de manifestations ophtalmologiques associés au manifestations dermatologiques, il s'agissait d'une rougeur oculaire non spécifique dans 2% des cas (n=2), une uvéite dans 2% des cas (n=2), des troubles visuels dans 1% des cas(n=1), et une épisclérite récidivante dans 1% des cas(n=1). Il s'agissait d'une MC dans des cas (n=3) et d'une RCH dans des cas (n=1).

Par ailleurs une étude a montré que le développement d'une MEI semble augmenter la susceptibilité de développer d'autres MEI et décrit un chevauchement entre différentes MEI et notamment avec l'arthrite périphérique, l'érythème noueux, et l'atteinte oculaire [3].

Cette même étude a constaté que [3]:

- L'érythème noueux était significativement associée à l'arthrite périphérique
- Le pyoderma gangrenosum était significativement associée à l'arthrite périphérique et à l'érythème noueux
- La stomatite aphteuse était significativement associée à l'arthrite périphérique, spondylarthrite ankylosante, et à l'érythème noueux
- L'uvéite était associée de manière significative à l'arthrite périphérique, à la spondylarthrite ankylosante, à l'érythème noueux, au pyoderma gangrenosum et à la stomatite aphteuse.

II. Physiopathologie et classification des manifestations dermatologiques associés au MICI :

Les manifestations cutanées associés aux MICI peuvent être classés comme suit [15] :

Tableau VI

- Manifestations spécifiques de la MC que l'on a exclu de notre étude
- Dermatoses réactionnelles
- Dermatoses inflammatoires associées aux MICI
- Manifestations non spécifiques, essentiellement
 - Carentielles ou
 - Liées aux traitements, notamment les immunosuppresseurs – tels que l'Azathioprine.

Dermatoses spécifiques	Dermatoses réactionnelles	Dermatoses carentielles	Dermatoses inflammatoires associées	Dermatoses secondaires aux thérapies
Atteinte granulomateuses (maladie de Crohn)	• Érythème noueux • Aphthose buccale • Dermatose neutrophilique * Pyoderma gangrenosum * Syndrome de Sweet * Syndrome arthrocutanée * Pyostomatitepyodermite végétante * Abces aseptique	• Hyperkeratose folliculaire • Ecchymoses • Dermite seborrhéique	• Epidermolyse bulleuse acquise • Dermatose inflammatoire chronique * Vitiligo, pelade * Psoriasis * LES, sclérodermie * Gougerot-Sjogren * Vascularites * Maladie de Verneuil	Eruptions psoriasiformes

Tableau VI : les manifestations cutanées des MICI [15]

Nous allons dans un premier temps nous pencher sur les dermatoses réactionnelles.

A. Les dermatoses réactionnelles :

Les manifestations cutanées réactionnelles ne présentent pas les mêmes résultats histopathologiques que les MICI contrairement aux manifestations cutanées spécifiques.

Ces lésions cutanées seraient plutôt le résultat d'une réponse immunitaire inadaptée à la flore pathogène commune à la peau et l'intestin. Elles partageraient donc une pathogenèse similaire à celle de la MC soit en raison de la fonction altérée des neutrophiles ou en raison d'une immunité cellulaire altérée [57].

En fonction des auteurs, on retrouve différentes classifications, mais la plupart des auteurs s'accordent à dire que les dermatoses réactionnelles rassemblent l'érythème noueux (EN), l'aphtose buccale et les dermatoses neutrophiliques dont fait partie le Pyoderma Gangrenosum [2][29].

D'autres auteurs classent l'EN et l'aphtose buccale comme des dermatoses associées aux MICI et non des dermatoses réactionnelles [17].

1. Érythème noueux et aphtose buccale :

La physiopathologie de la stomatite aphteuse et de l'érythème noueux sont liés à l'état inflammatoire chronique et à l'expression de certains gènes spéciaux de l'antigène des leucocytes humains (HLA) tels que HLA-DR2 et HLAB27 [29].

Les études n'ont pas réussi à prouver que la stomatite aphteuse soit secondaires à des carences en vitamines, car les lésions ne s'améliorent généralement pas avec une vitaminothérapie [58]

L'apparition d'une poussée d'EN chez un patient qui a des symptômes digestifs doit faire rechercher systématiquement les infections intestinales (yersiniose, salmonellose, shigellose, infection à Campylobacter, etc.) puis faire évoquer le diagnostic de MICI si ces dernières se sont révélées négatives[15]. Dans notre série, toutes les poussées d'EN ont eu lieu chez des patients déjà connus porteurs d'une MICI.

2. Les dermatoses neutrophiliques :

Les dermatoses neutrophiliques se définissent histologiquement par un infiltrat neutrophilique aseptique dermique, pouvant aussi être épidermique ou hypodermique. Elles s'associent souvent à des maladies de système [15].

Ces dermatoses regroupent le Pyoderma Gangrenosum (PG), le syndrome de Sweet (SS), le syndrome de dermatose-arthrite associée à l'intestin (BADAS), la pyostomatite-pyodermite végétante (PDPSV) et enfin les abcès aseptique[15][17]. Plus rarement, on retrouve le syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite) et le syndrome PAPA (arthrite pyogénique, pyoderma gangrenosum, acné) qui peuvent également être associés aux MICI en tant qu'états réactionnels [29][19].

a. Le Pyoderma Gangrenosum (PG) :

La physiopathologie du PG n'est pas complètement comprise, mais les données actuelles évoquent l'origine auto-inflammatoire qui implique un dysfonctionnement important de l'immunité innée et un rôle contributif de l'immunité adaptative [19] [59][18].

Le PG est une maladies neutrophilique qui est due à l'accumulation et à l'activation de neutrophiles dans la peau [60][61].

Devant toute aphtose récidivante, il convient de rechercher un syndrome de malabsorption clinique et biologique et au moindre doute procéder à une exploration digestive [15].

Parmi les étiologies du Pyoderma Gangrenosum on retrouve les affections hématologiques et les maladies inflammatoires systémiques qui représentent près de la moitié des cas [62][63][64].

Les affections rhumatologiques concernent enfin un quart des patients atteints de PG. Dans 20 à 60% des cas, les patients atteints de PG présentent une pathologie inflammatoire digestive de type maladie de Crohn ou recto-colite hémorragique [65].

<u>Associations fréquentes</u>
MICI : - RCH - MC
Affections rhumatologiques : - Arthrite rhumatoïde séropositive - Monoarthrite séronégative - Spondylarthropathie - Arthrite secondaire(psoriasis, MICI)
Affections hématologiques : - Leucémie myéloïde aigue ou chronique - Gammapathie monoclonale de type IgA - Polycythemia Vera - Hémoglobinurie paroxystique nocturne - Macrolobinémie - Lymphomes
<u>Associations peu fréquentes</u>
Anomalies de l'immunité humorale ou cellulaire
Tumeurs solides
Vascularites (Wegener, takayasu ...)
Pathologies thyroïdiennes

Tableau XI: Associations les plus fréquentes au Pyoderma Gangrenosum [65]

b. Le Syndrome de Sweet :

Le syndrome de Sweet est une dermatose neutrophilique aiguë, décrite pour la première fois par Sweet dans les années 1960 [19] et signalé pour la première fois par Becuwe et ses collaborateurs comme une possible maladie associée à la MC [66].

Comme pour les autres manifestations réactionnelles des MICI, la pathogenèse du SS serait liée à une réponse immunitaire inadaptée vis à vis des antigènes communs à la peau et au microbiote intestinale [67]. En outre, il a été proposé que les ANCA et le G-CSF ou d'autres cytokines jouent un rôle pathogénique dans l'activation, la maturation et la chimiotaxie des neutrophiles dans le SS [68], [69].

Bien que la pathogénie ne soit pas claire, le SS se développe généralement en réponse à un certain type de maladie systémique sous-jacente, comme une infection, une tumeur maligne, des médicaments ou une MICI [23].

En fait, des études ont montré que les patients atteints de SS ont un certain type de maladie systémique sous-jacente dans 50 % des cas et une tumeur maligne sous-jacente dans 20 % des cas [23].

La RCH et la MC sont les maladies systémiques les plus fréquemment associées au SS [11].

c. Syndrome de dermatose-arthrite associée à l'intestin (BADAS) :

Le syndrome de dermatose-arthrite associée à l'intestin (BADAS) est une dermatose neutrophilique rare pouvant s'associer aux MICI [70][29], mais est plus souvent rapporté chez des patients ayant subi une dérivation jejuno-iléal pour obésité.

Sa pathogénie exacte n'est pas claire mais il a été suggéré qu'elle pouvait être en rapport avec un processus inflammatoire secondaire à la prolifération excessive de bactéries intestinales qui entraînent à leur tour la libération d'antigènes et le dépôt de complexes immuns dans la peau et la synovie [29].

d. La pyostomatite-pyodermite végétante (PDPSV)

La Pyodermatite-pyostomatite végétative (PDPSV) regroupe une éruption pustuleuse cutanée qui est la pyodermatite-végétative et une éruption pustuleuse muqueuse qui est la pyostomatite-végétative . C'est une pathologie rare mais qui s'associe systématiquement aux MICI et principalement à la RCH[29].

Sa pathogénie est encore largement inconnue, mais certaines hypothèses infectieuses ont été démontré (corrélation avec nocardia vinacea, staphylococcus aureus et VIH), et son association avec des maladies inflammatoires et auto-immunes suggèrent une pathogénèse immunitaire [71].

e. Les abcès aseptique.

Le syndrome d'abcès aseptique est une affection rare. Dans deux tiers des cas de syndrome d'abcès aseptique, il y a une association à une MICI . Sa pathogénie n'est pas élucidé, mais la théorie d'une susceptibilité génétique et d'une origine inflammatoire a été suggéré [72].

f. Le syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite) :

Il s'agit d'une spondylarthropathie séronégative qui touche préférentiellement les jeunes qui ont une MICI et principalement une MC qui évolue depuis longtemps[29]. L'explication étiopathogénique est encore inconnu

g. Le syndrome PAPA (arthrite pyogénique, pyoderma gangrenosum, acné)

Le syndrome PAPA est un syndrome génétique à transmission autosomique dominante, dont la cause est la mutation de deux gènes qui coderaient pour des protéines qui sont probablement à l'origine du processus inflammatoire dans ce syndrome mais cela n'est pas tout à fait élucidé[29]. Il n'y a pas de cas décrit dans la littérature d'association à la MC mais plutôt à la RCH et notamment quand elle est associé à d'autres maladies auto-immune (comme l'hépatite auto-immune par exemple) [73].

B. Les dermatoses carentielles

Les dermatoses carentielles sont dues à la malnutrition ou à la malabsorption en vitamines, folates, fer, protides, en acides gras essentiels, et en oligo-éléments comme le zinc.

Dans le cas de la malabsorption, elle est secondaire à une atteinte de l'intestin grêle.

Dans le cas de la malnutrition, de nombreux facteurs y sont impliqués : un faible apport énergétique, une mauvaise digestion et une mauvaise absorption, la prolifération bactérienne, la résection chirurgicale, les pertes coliques et les besoins métaboliques [11].

Chaque carence se manifeste par une manifestation clinique plus ou moins spécifique dont on parlera plus en détails ultérieurement.

C. Les dermatoses inflammatoires associés :

Les dermatoses inflammatoires qui peuvent s'associer aux MICI sont nombreuses. Il peut s'agir de l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) et de toutes les dermatoses inflammatoires chroniques comme le psoriasis, le vitiligo, la pelade, le syndrome de Gougerot-sjogren, le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie, les vascularites, la maladie de Verneuil et d'autres comme le lichen : voir Tableau VI.

Nous allons nous intéresser ici à la physiopathologie de la pathologie dermatologique inflammatoire associée au MICI la plus fréquente dans notre étude et dans la littérature qui est le psoriasis, et l'une qui est fréquemment décrite dans la littérature qui est l'EBA.

1. L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA)

La pathogenèse des MICI et de l'EBA présente des similitudes. L'inflammation chronique de l'intestin prédispose les patients atteints de MICI à développer des auto-anticorps contre le collagène de type VII dans l'intestin qui attaquent la peau au niveau de la jonction dermo-épidermique, entraînant les lésions cutanées vésiculeuses observées dans l'EBA [21].

2. Le psoriasis :

L'association décrite dans la littérature entre le psoriasis et les MICI repose sur le fait qu'ils partagent parfois les mêmes options thérapeutique suggérant que ces deux pathologies ont une pathogenèse similaire[17].

Ces associations s'expliquent en partie par un fond génétique commun, car des zones des chromosomes 3 ,4,6 et 16 partagent des marqueurs génétiques du psoriasis et des MICI.

En effet, le locus IBD3 impliqué dans la MC et la RCH, et le locus PSORS1 impliqué dans le psoriasis, ont été trouvés dans la région 6P21 [74]

Par ailleurs, le récepteur de l'interleukine 23 (IL-23R) et l'interleukine 12B (IL-12B) qui sont tous les deux impliqués dans la pathogenèse du psoriasis et des MICI sont codés par le même gène [75].

En outre, les MICI et le psoriasis partagent certaines voies inflammatoires communes et sont des troubles inflammatoires à médiation Th1 associés à une synthèse accrue de cytokines (en particulier, IL-17 et IL-21), de TNF- α et d'interféron-gamma (IFN- γ), qui joue un rôle important dans la pathogenèse des deux affections.

D. Les dermatoses secondaire aux thérapies

Les effets secondaires cutanées peuvent survenir avec les amino-salicylés, l'azathioprine, la mercaptopurine, le méthotrexate, la ciclosporine, les glucocorticoïdes, les agents biologiques et, le plus souvent, les Anti-TNF- α [29].

Des modifications de la peau ou des muqueuses sont observées assez fréquemment après l'administration de ces médicaments [29].

1. Les dermatoses secondaires aux thérapies autres qu'anti-TNF

Nous allons nous intéresser au mécanisme de l'un des effets indésirables cutanées le plus fréquemment retrouvé dans notre série qui est le rash cutanée secondaire aux amino-salicylés (5-ASA).

L'éruption cutanée avec prurit fait partie des effets indésirables courants des amino-salicylés tout comme la fièvre, les maux de tête, les nausées, vomissements et dyspepsie [76].

Il est plus probable que l'intolérance à un certain type de médicament soit due aux composants actifs, mais les excipients inactifs ne doivent pas non plus être ignorés [76].

En effet certains rapports de cas ont montré que les intolérance aux médicaments provenant d'excipients se présentait principalement avec des manifestations cutanées aiguës, telles que des éruptions cutanées, de l'urticaire et de l'angioedème [76].

Dans la littérature, on retrouve un « case-report » concernant un patient qui a une intolérance aux excipients des préparations de Mésalazine. Chez ce patient, le passage du Salofalk au Pentasa a permis une meilleure tolérance et il lui a donc été évité d'être privé de ce médicament vital. Il est judicieux de noter que Salofalk et Pentasa correspondent à la même molécule mais n'ont pas les mêmes excipients [76].

Ainsi, lorsque les effets indésirables liés à la Mésalazine surviennent et se manifestent sous forme de symptômes cutanés, l'intolérance aux excipients devrait être prise en compte. Si le remplacement par une autre préparation de Mésalazine est efficace, cela est largement attribuable à l'intolérance aux excipients[76].

Néanmoins, afin de confirmer l'agent causal de l'intolérance à la Mésalazine, un nouveau test de rechallenge devra être effectué pendant une phase de quiescence de la maladie [76].

2. Les dermatoses secondaires aux anti-TNF-alpha

La grande majorité des manifestations cutanées médicamenteuses dans les MICI sont attribuables aux anti-TNF.

Les dermatoses secondaires aux anti-TNF peuvent être :

- Des réactions cutanéomuqueuse indésirables,
- Des infections cutanées ou
- Des cancers cutanés : tableau VII [17].

<u>Réactions cutanéomuqueuses indésirables</u>
Réactions au site d'injection Réactions à la perfusion Réactions de type eczéma et psoriasis-like Réactions paradoxales Réactions mettant en jeu le pronostic vital
<u>Complications infectieuses cutanées</u>
Infections bactériennes : cellulites, erysipèle, abcès Infections virales : HSV,VZV,CMV,HPV Infections fongiques Infections opportunistes
<u>Cancers cutanées</u>
Cancers de la peau non mélanomateux : carcinome baso-cellulaire, carcinome spino-cellulaire Lymphomes cutanées

Tableau VII : Dermatoses secondaires aux Anti-TNF-alpha [17], [47]

a. Les réactions cutanéomuqueuses indésirables :

Les réactions cutanéomuqueuses indésirables sont résumés dans le tableau VII et sont principalement représentés par :

- Les réactions au site d'injection
- Les réactions à la perfusion
- Les réactions dites « paradoxales »
- Les réactions de type eczémas et psoriasis-like, et
- Des réactions plus graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital :

Les réactions à la perfusion sont soit d'origine immunitaire (développement d'anticorps anti-infliximab) soit liées au débit de la perfusion[34].

Les réactions « paradoxales » secondaires aux anti-TNF représente l'effet indésirable le plus fréquent dans notre série.

En général ces réactions englobe de nombreuses dermatoses dites paradoxales, parmi elles se trouvent le psoriasis paradoxal, le lupus, le lichen plan, le vitiligo et d'autres à l'instar de l'hidradénite suppurée, la dermatomyosite, les vascularites, les dermatoses bulleuses, le granulome annulaire, le Pyoderma Gangrenosum, l'alopecie areata, et la sarcoïdose [33].

Étant donné que dans notre série, le psoriasis paradoxale est largement le plus fréquent, c'est celui dont on va expliquer les différents hypothèses physiopathologiques.

Le psoriasis est une maladie auto-immune qui implique trois cytokines majeures, à savoir $TNF-\alpha$, $IFN-\alpha$ et l'axe IL-23/Th17. Ces cytokines sont imbriquées dans la pathogenèse du psoriasis et sont liées dans une interaction triangulaire[77]. Voir Figure 18

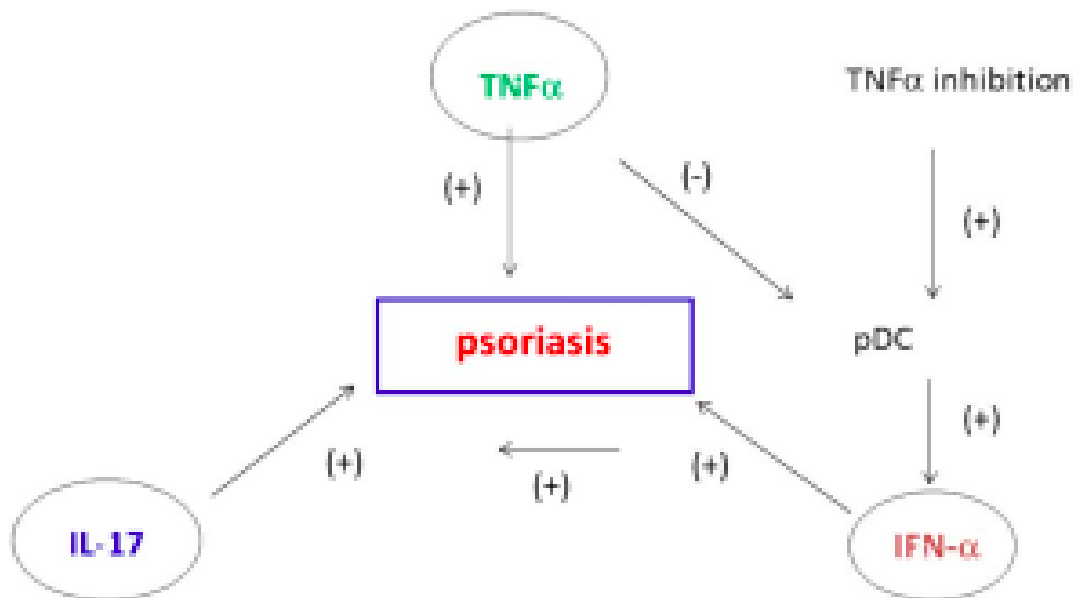


Figure 18 : Mécanismes pathogènes impliqués dans les lésions cutanées psoriasiformes au cours du traitement anti-TNF- α [77]

L'explication la plus populaire est celle d'un déséquilibre des cytokines sous la pression d'une inhibition du $TNF-\alpha$. En effet, le fait de cibler l'une de ces cytokines peut avoir des conséquences sur les deux autres [78].

Par ailleurs, il est bien connu que le TNF- α inhibe l'activité des cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDP) qui sont les principaux producteurs d'IFN- α . Au cours d'un traitement anti-TNF- α , il y a donc une production d'IFN- α par les CDP sans inhibition[77].

Les CDP sont exprimées dans la peau des patients souffrant de psoriasis et la production d'IFN- α favorise le développement du psoriasis en stimulant et en activant les cellules T pathogènes, qui produisent à leur tour du TNF- α [79].

Par ailleurs, l'IFN- α est un inducteur de certains récepteurs de chimiokines sur les cellules T (CXCR3) qui induisent la migration des cellules T vers la peau. Ces cellules T activées et stimulées par l'IFN- α produisent du TNF- α et de l'IL-17, entretenant ainsi les mécanismes inflammatoires des lésions de psoriasis [77] (voir figure 18).

Aussi , des polymorphismes de gènes impliqués dans la production de cytokines, comme l'IL-23-R, sont probablement aussi impliqués[77].

Dans ce sens, des lésions de type psoriasis sont décrites chez des patients atteints de spondylarthropathie ou de maladie de Crohn, deux affections liées au polymorphisme IL-23-R, ce qui plaide en faveur d'un trait de susceptibilité génétique commun[77].

b. Les complications infectieuses cutanées :

Le TNF est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle important dans l'immunité innée et la protection contre les infections bactériennes, virales et parasitaires, et son inhibition peut augmenter le risque d'infection [80].

Des études menées chez des patients traités par des anti-TNF-a montrent une augmentation du risque d'infection par rapport aux patients ne recevant pas ce type de traitement [81][82], [83].

Mais l'incidence élevée des infections cutanées lors du traitement par anti-TNF-alpha suggère également un rôle physiologique important du TNF dans la défense de l'hôte contre les pathogènes au niveau de la peau et des tissus mous qui est plus que dans d'autres régions [81].

III. Étude clinique des dermatoses

A. Les dermatoses réactionnelles

1. Érythème noueux

L'EN est une maladie inflammatoire aiguë de la peau qui est le plus souvent de description typique. Sa description typique est caractérisée par l'apparition soudaine de nodules symétriques, érythémateux, chauds, douloureux et non ulcéreux, d'un diamètre de 1 à 5 cm, principalement localisés sur les surfaces d'extension des membres inférieurs, bien qu'ils puissent toucher n'importe quel site corporel [84]. L'EN peut toucher simultanément plusieurs endroits. Il peut aussi présenter quelques particularités : peu d'éléments, atteinte unilatérale, localisation à la face postérieure des jambes et aux membres supérieurs[15], quoi que les extrémités supérieures ainsi que le visage et le tronc sont rarement touchés[17].

L'EN s'accompagne souvent d'arthrites[15] et d'autres symptômes tels que fièvre et malaise sont souvent présents [17]. Dans notre série, l'EN s'accompagne d'arthrites dans 9,2% des cas (n=9).

Le diagnostic de l'EN est clinique. Une biopsie de la peau n'est généralement pas nécessaire [85]. Cependant si une biopsie est réalisé, l'examen histologique montre un infiltrat lympho-histiocytaire du derme inférieur [86][24]. Dans notre série, seul deux cas d'érythèmes noueux ont bénéficié d'une biopsie cutanée pour confirmation devant un doute diagnostic.

2. Aphtose buccale

Il s'agit le plus souvent d'aphtes communs, peuvent aussi s'observer une aphtose miliaire, des aphtes à tendance extensive, ou des aphtes bipolaires[15].

Les ulcères aphteux mineurs sont petits, peu profonds, de forme ronde à ovale, ont une base grisâtre et peuvent être douloureux [23].

En revanche, les ulcères récurrents majeurs sont plus grands, c'est la stomatite aphteuse qui se caractérise cliniquement par de multiples ulcères ronds ou ovales à bords érythémateux et avec une base pseudo-membraneuse jaune [87]. Ces derniers sont douloureux et sont généralement situés dans la muqueuse buccale ou labiale.

Le diagnostic est clinique puisque leur aspect est typique. Une biopsie est généralement inutile chez les patients ayant une MICI connue. Elle peut être réalisée si le diagnostic de MICI n'est pas certain ou devant une persistance ou une récurrence de ces lésions malgré un traitement adapté [88].

3. Pyoderma Gangrenosum :

Le Pyoderma Gangrenosum (PG) est une manifestation cutanée grave et souvent débilitante des MICI [16]. Les lésions sont uniques ou multiples. Il se présente initialement par l'apparition de papules, de pustules ou de nodules stériles qui progressent rapidement vers des ulcères très douloureux aux bords bleutés ou violacés typiques [15] [18][89].

Les localisations les plus fréquentes sont : les jambes et la peau péristomiale, mais d'autres sites moins fréquents peuvent exister [17].

Il existe différentes variantes cliniques du PG : ulcéreuse, bulleuse, pustuleuse, végétative, médicamenteuse, post-chirurgicale, et péristomiale [17]. Les plus fréquentes sont les types ulcératif et pustuleux [29]. La localisation péristomiale est rare et concernent principalement la MC avec iléostomie[15]. Dans notre série, il n'y avait pas de Pyoderma péristomiale.

Des symptômes systémiques, tels que fièvre, arthromyalgie et malaise, peuvent y être associés[17]. Des ulcérations aphthoïdes endobuccales assimilées à un PG muqueux peuvent parfois accompagner un PG [15]. Une atteinte ophtalmologique (uvéïte) peut fréquemment être associée[15] .

L'évaluation histopathologique de biopsies prélevées sur le bord de la lésion est utile pour confirmer le diagnostic. Elle montre généralement un infiltrat neutrophile avec une accumulation lymphocytaire périphérique [48].

Diagnostic différentiel : Le diagnostic de PG nécessite l'exclusion d'autres maladies cutanées possibles (par exemple, ecthyma, vascularite nécrosante, nécrobiosis lipoidica, ulcération d'insuffisance artérielle ou veineuse) [53]. Il est important d'exclure les infections car elles peuvent empêcher l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs ou produits biologiques [54].

4. Syndrome de Sweet

Le syndrome de Sweet se caractérise par des papules et des plaques érythémateuses, ou des lésions cutanées nodulaires érythémateuses tendues avec parfois des pustules voir même des bulles et plus rarement nécrotique. La disposition des lésions est asymétrique [15][17].

Sa localisation préférentielle est le visage, le cou et les membres supérieurs [17].

Les résultats anatomopathologiques les plus fréquents montrent : l'œdème du derme papillaire et un infiltrat neutrophile dense dans le derme [61].

5. Autres dermatoses neutrophiliques :

D'autres dermatoses neutrophiliques associés aux MICI ont été décrites dans la littérature mais qui sont beaucoup plus rare. Dans notre série, nous n'avons aucun cas de ces rares dermatoses neutrophiliques décrites dans la littérature.

Le syndrome de dermatose-arthrite associée à l'intestin (BADAS) se caractérise par une atteinte digestive (douleurs abdominales), une atteinte cutanée polymorphe (pouvant prendre l'aspect de nombreuses dermatoses allant d'une simple macule érythémateuse à des vésicules ou pustules aseptiques) , une atteinte articulaire (arthrite, polyarthralgies asymétriques des grosses articulations des membres supérieurs impliquant et des articulations interphalangiennes des doigts avec une ténosynovite d'accompagnement) et des épisodes récurrent de fièvre. Les manifestations histopathologiques comprennent une infiltration périvasculaire de neutrophiles avec des poussières nucléaires et un œdème dermique [17], [29].

Le syndrome de l'abcès aseptique se manifeste par de la fièvre, des douleurs abdominales et des abcès neutrophiliques aseptiques, principalement localisés dans la rate, bien que des abcès et les lésions de type PG ou Sweet y sont fréquemment retrouvés [19].

La pyodermatite végétante se caractérise par des lésions vésiculaires et papulo-pustuleuses, principalement localisées au niveau du cuir chevelu, du visage, des aisselles et de l'aîne [17].

La "Pyostomatite végétans " est le pendant muqueux de la "pyodermatite végétalienne", et concerne principalement la cavité buccale. La présentation typique comprend de multiples petites pustules avec un aspect caractéristique de "piste d'escargot" [71], [90].

Le syndrome SAPHO est une spondylarthropathie séronégative caractérisée par une synovite, une acné, une pustulose, une hyperostose et une ostéite [91]. Outre l'acné conglobata ou l'acné fulminans, les manifestations cutanées comprennent la cellulite disséquante du cuir chevelu et l'hidradénite suppurative.

Le "syndrome PAPA" est caractérisé par une arthrite pyogénique, un pyoderma gangrenosum et une acné [91].

B. Les dermatoses inflammatoires associés :

Les dermatoses inflammatoires qui peuvent s'associer aux MICI sont nombreuses, et chacune d'elles présentent un aspect clinique qui lui est propre.

1. L'épidermolyse Bulleuse Acquise

L'épidermolyse Bulleuse Acquise (EBA) est une maladie autoimmune chronique qui se caractérise par des bulles sous-épidermiques des genoux, coudes, mains et pieds. [15][23].

2. Autres :

De nombreuses manifestations cutanées liées aux MICI ont été décrites sporadiquement : le psoriasis, le vitiligo, la pelade, le lichen, le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Gougerot-sjogren, des maladies bulleuses auto-immunes, l'érythème polymorphe, la sclérodermie, les vascularites, l'urticaire, l'amylose secondaire, l'hydrosadénite suppurée enfin la maladie de verneuil , et d'autres encore [15] [23], [29].

L'association au psoriasis est bien plus connue depuis longtemps et sa présentation clinique est très variable[15].

Les présentations cutanées des vascularites dans la population atteinte de MICI comprennent un purpura palpable, des lésions ulcératives, des nodules, une vascularite digitale et une éruption maculopapulaire qui peut toucher n'importe quelle partie du corps [92].

Les lésions à type de suppuration périnéo-fessière doivent pouvoir faire évoquer le risque de maladies de Verneuil ou hidrosadénite suppurée associée à la MICI. La maladie de Verneuil est une dermatose récidivante se caractérisant par la présence de nodules cutanés inflammatoires, d'abcès localisés préférentiellement au niveau des plis [15].

C. Les dermatoses carencielles :

Les manifestations cutanéomuqueuses d'origine carencielles sont liés à un déficit isolé ou combiné en vitamines, folates, fer, protides, en acides gras essentiels, et en oligo-éléments (zinc...)

Leur aspect clinique peut-être évocateur mais n'est pas toujours spécifique et la réponse à un traitement d'épreuve oriente plus parfois que les dosages sanguins et urinaires [15].

La carence en vitamine A (rétinol) se manifeste par une hyperkératose folliculaire distribuée symétriquement sur les faces dorsale et latérale des extrémités. Elle peut également provoquer une xérose généralisée et un retard de cicatrisation [23].

La carence en acides gras essentiels peut se manifester par une sécheresse de la peau, de l'eczéma et une cicatrisation lente des plaies [29][23].

La carence en acides aminés et protéines peut se manifester par une anomalie des cheveux et des ongles [23].

La carence des vitamines du groupe B peuvent se manifester de diverses façons [15], [17]:

- Une dermite d'aspect séborrhéique, et/ou dermite eczématiforme avec atteinte péri-orificielle.
- Une stomatite ou une chéilite angulaire.
- Une glossite devrait faire évoquer une carence en vitamine B12 ou B9.
- Une éruption photodistribuée qui fait évoquer le diagnostic de pellagre qui est secondaire à une carence en vitamine B3 (vitamine PP). Cette carence peut-être secondaire aux analogues puriques (Azathioprine, 6-mercaptopurine)

La carence en vitamine C peut se manifester par un purpura pétéchial périfolliculaire et des poils en tirebouchon qui est très évocatrice . La gingivite hypertrophique hémorragique est plus tardive [15]. La carence en vitamine C peut également provoquer le scorbut [17].

La carence en vitamine E provoque une dermatite et un œdème de type séborrhéique [29].

La carence en vitamine K provoque des saignements, des ecchymoses des zones de pression, des pétéchies sur la peau ou un purpura [15], [17] [93].

Une carence en zinc et/ou en acides gras essentiels peut aussi se manifester par une dermite d'aspect séborrhéique, et/ou dermite eczématiforme avec atteinte péri-orificielle [15].

Une carence en zinc est notée dans 35 à 45 % des cas, mais n'est symptomatique que dans 10 % des cas environ [15] et peut se manifester par :

- Un intertrigo de la région génitale, une vulvite œdémateuse et suintante, un érythème douloureux scrotal, ou un eczéma craquelé [15].
- Une acrodermatite entéropathique (zinc) qui se manifeste par une alopécie, une diarrhée, et des plaques érythémateuses qui évoluent vers des vésicules, des bulles ou des pustules croûteuses et dont la localisation préférentielle est la bouche, l'anus, les membres, les doigts, et le cuir chevelu. On parle de dermatite péri-faciale et acrale [29][23].

Des carences combinés peuvent se manifester par une glossite, une chéilite, des ecchymoses, un purpura...

D. Les dermatoses secondaires aux thérapies :

1. Secondaires aux thérapies autres qu'anti-TNF :

Les manifestations cutanées secondaires aux traitement peuvent se présenter sous un large éventail d'éruptions. Il peut s'agir de d'un urticaire, d'un œdème de Quincke, d'une perte de cheveux, d'une dermatose bulleuse, du syndrome de Stevens-Johnson et même d'un lichen plan, d'un érythème polymorphe, d'une acné, de psoriasis, etc. [23].

Les formes bulleuses sont les plus sévères et nécessiterait l'arrêt immédiat du médicament [94].

L'étendue des lésions cutanées peut être localisée ou généralisée et elle peut être asymptomatique ou provoquer des démangeaisons, des brûlures et/ou des douleurs sévères [94].

a. Les aminosalycilés :

Avec la Mésalazine, les effets secondaires cutanées suivants ont été rapportés : de rares cas de perte de cheveux ont été décrits et des allergies exceptionnelles ont été décrites. Par voie rectale il peut exister des réactions d'intolérance locale à type de démangeaisons [27].

Avec la Salazopyrine, les effets secondaires cutanée sont surtout allergiques à type d'éruption cutanée et ne sont pas liés à la dose [27].

b. Azathioprine et 6-Mercaptopurine :

L'éruption cutanée fait partie des manifestations d'intolérance d'origine allergique. L'un des principaux effets indésirables cutanées de ces médicaments est la sensibilité inhabituelle au soleil. Plus rarement a été constaté une perte inhabituelle des cheveux [28].

Certaines infections virales (CMV,MNI,HSV,VZV..) qui surviennent au cours de ces traitements souvent lorsqu'ils sont associés à d'autres traitements immunodépresseurs peuvent passer inaperçu et d'autres se manifester plus intensément [28].

La 6-mercaptopurine est associée à l'alopécie, aux éruptions cutanées, au syndrome de Sweet et au cancer de la peau non mélanocytaire [21].

c. Méthotrexate :

Les effets secondaires cutanés et muqueux associés au méthotrexate comprennent des ulcérations orales, des ulcérations cutanées, une alopécie légère, un érythème acral, une nécrose épidermique et une vascularite [21].

2. Secondaires aux thérapies type anti-TNF-alpha

Mécanismes	Exemple
Réactions locales au site d'injection	Saignement, hématome, érythème, prurit, douleur, gonflement
Réactions à la perfusion	Hypersensibilité immédiate Hypersensibilité retardée
Complications toxiques et à médiation immunitaire	Psoriasis, hydradenite suppurative, dermatomyosite Lupus cutané erythemateux, lupus-like syndrome Vascularites cutanée (dont le purpura) Granulome annulaire, sarcoidose Alopecie areata, vitiligo, lichen plan, dermatose bulleuse, Réactions allergique (hypersensibilité, urticaire, angio-oedeme) Érythème multiforme, Stevens-Johnson syndrom, nécrolyse épidermique toxique
Cancer	Carcinome baso-cellulaire Carcinome spino-cellulaire Mycosis fungoides/sezary syndrome
Infections cutanées	Erysipele, abcès, herpes zoster, herpes simplex Teigne, candidose
Autres	Onychorrhexis, hyperhidrose, prurit

Tableau IX: Résumé des principales réactions cutanées secondaire au traitement par anti-TNF alpha [33].

Les réactions au site d'injection apparaissent sous forme de lésions érythémateuses-œdémateuses ou eczématiformes au niveau du site d'injection, associées à un prurit ou à des douleurs. Ces réactions ne nécessitant pas l'arrêt du médicament. En principe, ces complications peuvent être associées à l'utilisation de tout médicament qui s'injecte, et comprennent saignement, hématome, érythème, prurit, douleur, œdème et urticaire [95][47].

Concernant les réactions à la perfusion secondaire à l'infliximab, elles peuvent être soit des réactions d'hypersensibilité immédiate (HSI) soit des réactions d'hypersensibilité retardé (HSR).

Les réactions d'HSI sont caractérisées par l'apparition de lésions urticariennes, éruption érythémateuse diffuse, et parfois même l'anaphylaxie [47]. Dans notre série, 2% des patients ont présenté une réaction d'HSI à l'infliximab de type urticarienne.

Et l'HSR se présente par une éruption érythémateuse, un prurit, un urticaire, un œdème des mains et du visage, de la fièvre et des arthromyalgies.

Ces dernières peuvent être classées en fonction de leur gravité. Cheifetz et al. [35] ont développé un schéma de classification basé sur les symptômes (Tableau X).

Légère	Bouffées vasomotrices, vertiges, diaphorèse, nausées, palpitations hyperémie
Moyenne	Douleurs thoraciques, hypertension (>20mmHg d'augmentation de systolique), hypotension, fièvre, urticaire, dyspnée, frissons, éruption cutanée
Sévère	Hypertension (>40mmHg d'augmentation de systolique), hypotension, dyspnée significative, bronchospasme, stridor, wheezing, rigidité

Tableau X : Classification de la gravité des réactions aigus à la perfusion[34]

Les effets paradoxaux secondaires aux anti-TNF peuvent se manifester soit par une dermatose qui est habituellement traité par cette classe thérapeutique, ou exacerber une dermatose préexistante. Dans 80% des cas, il s'agit du premier cas de figure [30][32][96]. Dans notre expérience, 5,2% des patients ont présenté une dermatose paradoxale de novo, et 2% des patients ont exacerber une dermatose préexistante.

Concernant le psoriasis paradoxale qui est le plus fréquent, cliniquement il peut se présenter sous différentes formes : le psoriasis en plaques, le psoriasis pustuleux palmoplantaire, le psoriasis en gouttes et le psoriasis inversé [41].

Les patients sous anti-TNF peuvent aussi développer une alopecie associée à une dermatite psoriasiforme hautement inflammatoire et une alopecie areata. L'alopecie areata se manifeste sur une peau non enflammée, généralement sous la forme d'une alopecie areata par plaques, mais des alopecies areata totalis et universalis ont également été décrites[97]. Dans notre série, nous avons un cas d'alopecie areata.

En outre, des éruptions cutanées de type eczémateux et psoriasis-like ont également été décrites [98]. La première se caractérise par l'association d'une xérose et de plaques mal limitées prurigineuses avec des vésicules érythémateuses ou squameuses, la seconde se présente sous forme de plaques érythémateuses squameuses, de pustules et éventuellement d'une atteinte unguéale ressemblant à des lésions psoriasiques [92]. Dans notre série, nous n'avions pas de cas d'éruptions cutanées de type eczémateux et psoriasis-like.

Concernant les cancers qui peuvent apparaître sous anti-TNF-alpha, il peut s'agir d'un carcinome baso-cellulaire, d'un carcinome spino-cellulaire, et de lymphomes T non-Hodgkin cutané peu fréquents comme le mycosis fongoïdes ou d'un syndrome de Sézary [33] (Voir tableau IX).

Concernant les infections qui peuvent apparaître sous anti-TNF-alpha, il peut s'agir d'un érysipele, abcès, Herpes zoster, Herpes simplex, teigne, ou encore candidose [33] (Voir tableau IX).

IV. Évolution et délai d'apparition :

A. Les dermatoses réactionnelles

Elles n'évoluent pas toujours parallèlement aux poussées digestives et ne sont pas toujours sensibles aux traitements de la MC [15]. Dans notre série, 72,5% de nos patients qui présentaient une dermatose réactionnelle étaient en poussée au moment de l'apparition de la dermatose (n=29).

1. L'érythème noueux

Délai d'apparition :

Il survient souvent pendant la première année d'évolution d'une MICI [15].

Son taux de récurrence est d'environ 20 % [8] avec un intervalle allant de quelques semaines à quelques années [15]. Dans notre série, 15% des patients ont récidivé (n=3).

Évolution :

L'évolution typique dure de trois à six semaines, mais quelques lésions résiduelles ressemblant à des ecchymoses peuvent persister pendant des mois, sans laisser par la suite ni d'ulcération ni de cicatrice [17].

2. Aphthe buccale :

Délai d'apparition :

Les aphtes peuvent précéder les symptômes digestifs au cours des MICI. La relation de l'évolution de l'aphte avec l'évolution de la MICI est difficile à évaluer du fait que c'est un symptôme fréquent dans la population générale et qu'une relation de cause à effet est de ce fait difficile à établir [15].

Évolution :

Les ulcères aphteux mineurs guérissent en deux semaines sans laisser de cicatrices[23].

En revanche, les ulcères récurrents majeurs, peuvent durer 6 semaines et laissent fréquemment des cicatrices [11]. Une étude a montré que la majorité des patients présentant des ulcères aphteux multiples avaient une MICI sous-jacente [99].

3. Pyoderma Gangrenosum

Délai d'apparition :

Il peut survenir avant, pendant ou après l'apparition de la MICI. Dans la plupart des cas, le PG survient après le diagnostic de la MICI et habituellement après une dizaine d'années d'évolution. Cependant dans moins 15% des cas le PG survient avant le diagnostic de MICI [16], et peut apparaître avant même la symptomatologie digestive. Dans notre série, 50% des patients qui avaient un PG ont été diagnostiqué avant le diagnostic de MICI (n=4), et 50% des patients étaient en poussée clinique de leur MICI sous-jacente au moment de l'apparition du PG(n=4).

Évolution :

Le PG récidive après un traitement réussi dans plus de 25 % des cas, souvent au même endroit que l'épisode initial [16][15]. Dans notre série, 25% des patients ont présenté une récidive (n=2) et les récidives étaient concomitantes aux poussées de la MICI sous-jacente. L'un de ces 2 patients a présenté 3 récidives.

4. Syndrome de Sweet

Délai d'apparition :

L'apparition des symptômes du SS survient généralement après le diagnostic initial de MICI, mais elle peut précéder l'apparition de la MICI (21 %).

Il a également été signalé qu'elle se produisait 3 mois après une proctocolectomie chez des patients atteints de RCH [20]. Dans notre série, la seule patiente qui avait un syndrome de Sweet n'avait jamais été opéré.

Évolution :

Si elles ne sont pas traitées, les lésions de SS durent plus ou moins longtemps.

La guérison se fait le plus souvent sans cicatrice.

Des récidives ont été décrites dans 25 à 50 % des cas [11].

B. Les dermatoses carentielles :

La forme acquise de l'acrodermatite entéropathique (carence en zinc) peut apparaître chez une MICI même en période de rémission [15].

C. Les dermatoses inflammatoires associés :

1. L'EBA :

Le diagnostic de l'EBA précède dans 50% des cas le diagnostic de la MICI[15]. Leurs évolutions sont indépendantes l'une de l'autre[15].

2. Autres :

Les symptômes du psoriasis se développent généralement avant les symptômes intestinaux et n'ont pas de corrélation significative avec l'activité des MICI [29][17]. En effet dans notre série, seul 14,3% soit 3 patients qui avaient un psoriasis étaient en poussée de leur maladie sous-jacente.

D. Les dermatoses secondaires aux thérapies :

1. Azathioprine et 6-Mercaptopurine :

Les éruptions cutanées secondaire à ces traitements surviennent souvent le premier mois après le début du traitement[28].

2. Anti-TNF-alpha :

Les réactions au site d'injection apparaissent au cours du premier mois de traitement et disparaissent généralement après 3 à 5 jours.

Les réactions d'HSI surviennent dans les deux premières heures après le début de la perfusion [47], et l'HSR se présente 1 à 2 semaines après la perfusion.

Une étude a montré que les patients traités par des agents anti-TNF développent des effets secondaires cutanés généralement des mois à des années après le début du traitement, mais certaines réactions cutanées peuvent survenir dès une semaine après le début du traitement [97].

Concernant le délai d'apparition des effets paradoxaux secondaires aux anti-TNF : dans la littérature, le délai médian entre le début du traitement et l'apparition des lésions cutanées était de douze mois (période d'entretien). Dans notre expérience, le délai entre le début du traitement et l'apparition des lésions cutanées était de neuf mois en moyenne.

Dans une étude, le délai moyen entre l'apparition des lésions psoriasiformes et le début du traitement anti-TNF- α était plus court chez les patients recevant l'adalimumab (40,7 semaines) que chez ceux sous infliximab (126,9 semaines) ou certolizumab (63,5 semaines)[40]. Il est intéressant de noter que le traitement par adalimumab a induit des lésions de psoriasis plus précoces que l'infliximab [100].

Les lésions de psoriasis induites ont le plus souvent apparues pendant la rémission des MICI, comme le montre une étude portant sur quatorze patients pédiatriques [101]. Dans notre expérience, les lésions psoriasiques sont apparues pendant la rémission des MICI dans cinq cas.

V. Traitement :

A. Les dermatoses réactionnelles :

1. Érythème noueux

Dans la majorité des cas, soit l'EN se résorbe de lui-même soit le traitement médical approprié de la maladie digestive sous-jacente conduit à la résolution des lésions sans cicatrice [21]. En effet dans une étude de 792 patients porteurs de MICI, tous ceux qui avaient un EN synchrone (n = 48) ont eu une rémission de cette atteinte cutanée par le traitement de la maladie digestive sous-jacente [55]. Le pronostic de l'EN dans les MICI est excellent [11].

Il est conseillé devant un EN de préconiser l'élévation des jambes, les analgésiques, l'iode de potassium et les bas compressifs [11] [21].

Cependant dans les cas graves, des corticostéroïdes systémiques peuvent être nécessaires et représentent le traitement de première intention .

Quant aux cas résistants ou ceux associés à des rechutes fréquentes, ils peuvent bénéficier d'un traitement immunosuppresseur (tel que l'Azathioprine) ou d'Anti-TNF [21].

Dans notre série, tous nos patients ayant un érythème noueux ont répondu au traitement de la MICI. Certains d'entre eux (25% soit n=5) étaient déjà sous un traitement de fond : un patient était sous Infliximab, un sous Adalimumab, un sous combothérapie (Infiximab + Azathioprine) pour laquelle on a augmenté la dose d'Azathioprine d'une dose immunogène à une dose thérapeutique, un était sous Méthotrexate, et un sous 5-ASA seul, et l'érythème noueux a répondu à ces traitements. Les autres qui étaient en abstention thérapeutique ont été mis sous des traitements : 45% d'entre eux ont bénéficié d'un traitement par 5-ASA et corticoïdes (n=9), et 25% d'entre eux ont bénéficié d'un traitement par corticoïdes seul (n=5).

2. Aphtose buccale :

Le contrôle de l'activité des MICI doit toujours être tenté en premier lieu et peut conduire à des rémissions de la stomatite aphteuse. Les options de traitement topique sont les bains de bouche antiseptiques, les anesthésiques topiques et les corticostéroïdes topiques[102]–[104]. Les anti-TNF- α peuvent être utilisés efficacement dans les formes sévères [27].

Dans notre série, 27,3% des patients qui avaient une aphtose buccale n'ont bénéficié d'aucune modification thérapeutique et leur traitement de fond a été maintenu (n=3), 27,3% d'entre eux ont été mis sous corticoïdes tandis qu'ils étaient en abstention thérapeutique (n=3), 27,3% ont été mis sous 5-ASA alors qu'ils étaient en abstention thérapeutique (n=3), et 18,2% ont été mis sous corticoïdes et 5-ASA (n=2) alors qu'ils étaient en abstention thérapeutique, avec une bonne évolution sous ces traitements dans la plupart des cas. Par ailleurs, parmi ces patients, 18,2% d'entre eux ont aussi été mis sous colchicine (n=2), 18,2% d'entre eux ont bénéficié d'un traitement corticoïdes en gargarisme (n=2) et 9% d'entre ont bénéficié d'aspirine en bains de bouche (n=1).

3. Les dermatoses neutrophiliques (DN) :

En général, les DN répondent aux différents traitement anti-inflammatoire agissant sur les neutrophiles (corticoïdes, dapsone, colchicine) [15].

a. Le Pyoderma Gangrenosum

Le traitement du PG repose sur le traitement de la maladie sous-jacente qui en ait la cause [11]. En effet le PG peut disparaître avec le traitement de la MICI sous-jacente [105]. Le pilier du traitement est l'immunosuppression.

Pour les lésions précoces et légères : Un traitement locale avec des corticostéroïdes intralésionnels ou topiques puissants, des inhibiteurs topiques de la calcineurine, du dapsonne topique peuvent être efficace, et des soins quotidiens de la plaie doivent être administrés [106].

Pour les lésions réfractaires, étendues ou en cas de MICI active associée, un traitement systémique doit être débuté. Les corticostéroïdes sont considérés comme le traitement de première intention, les autres options étant la sulfasalazine orale, la dapsonne, les agents immunosuppresseurs comme l'azathioprine, le cyclophosphamide, la ciclosporine, le méthotrexate, le tacrolimus et le mycophénolate mofétil [1], [103], [105].

Les anti-TNF- α (Infliximab et Adalimumab) sont très efficaces pour traiter un PG réfractaire ou corticorésistant. Certains auteurs préconisent même ces thérapies en première intention [1], [103], [105].

Dans notre série, 50% des patients qui avaient un PG n'ont bénéficié d'aucune modification thérapeutique, leur traitement de fond a été maintenu (n=3), et 50% d'entre eux ont été mis sous corticoïdes et 5-ASA tandis qu'ils étaient en abstention thérapeutique

b. Le syndrome de Sweet :

L'éruption cutanée répond rapidement au traitement qui repose principalement sur les corticoïdes systémiques [15] [11].

Pour une maladie localisée : des glucocorticoïdes intralésionnels peuvent être utilisés [11].

Pour les cas graves, la prednisone 40 à 80 mg/j est efficace [11] mais la récurrence est fréquente (1/3 des cas) surtout lors de la dégression.

Dans les cas résistants ou fortement récidivants, un traitement par immunosuppresseurs ou par anti-TNF- α doit être envisagé et se discute au cas par cas [1], [15], tout en gardant à l'esprit que l'Azathioprine peut lui même être incriminé dans le développement du SS chez certains patients atteints de MICI [107], [108].

B. Les dermatoses Carentielles

Il convient de rechercher la cause de la carence et de la traiter en conséquence.

Pour l'acrodermatite entéropathique (zinc) la prescription d'un traitement d'épreuve est efficace en quelques jours en doublant la dose usuelle (gluconate de zinc 2gellules x2/jour à prendre obligatoirement à jeun) [15].

C. Les dermatoses inflammatoires associés :

1. L'épidermolyse bulleuse acquise :

Divers traitements ont été essayés pour la prise en charge de l'EBA.

Dans les formes légères : la dapson, la sulfapyridine et la colchicine.

Dans les formes résistantes et sévères : la ciclosporine, le mycophénolate mofétil, le rituximab, les immunoglobulines intraveineuses et la photochimiothérapie extracorporelle [102].

2. Autres :

Le traitement sera celui de la dermatose associé et sera décider par le dermatologue en concertation avec le gastro-entérologue si nécessaire.

D. Dermatoses secondaires aux thérapies :

1. Secondaires aux thérapies autres qu'anti-TNF :

Il conviendra en fonction de la gravité de l'atteinte cutanée après une discussion bénéfice/risque, soit d'une diminution de la dose du traitement soit d'un arrêt de la molécule incriminé dans la dermatose.

2. Secondaires aux Anti-TNF

a. Réactions cutanéomuqueuses indésirables :

Pour les réactions au site d'injection :

L'arrêt du traitement par anti-TNF-alpha n'est généralement pas nécessaire (seul 1 % des patients ont dû interrompre le traitement pour cette raison). Le refroidissement, les corticostéroïdes topiques et les analgésiques sont recommandés pour les réactions plus graves[33].

Pour les réactions à la perfusion

Bien que les réactions à la perfusion puissent être graves et menacer le pronostic vital, la nécessité d'interrompre le traitement par anti-TNF est rare (moins de 3% ont dû interrompre le traitement pour cette raison) [34].

Le traitement des réactions aiguës à la perfusion dépend de la cause et de la gravité de la réaction (voir figure 19).

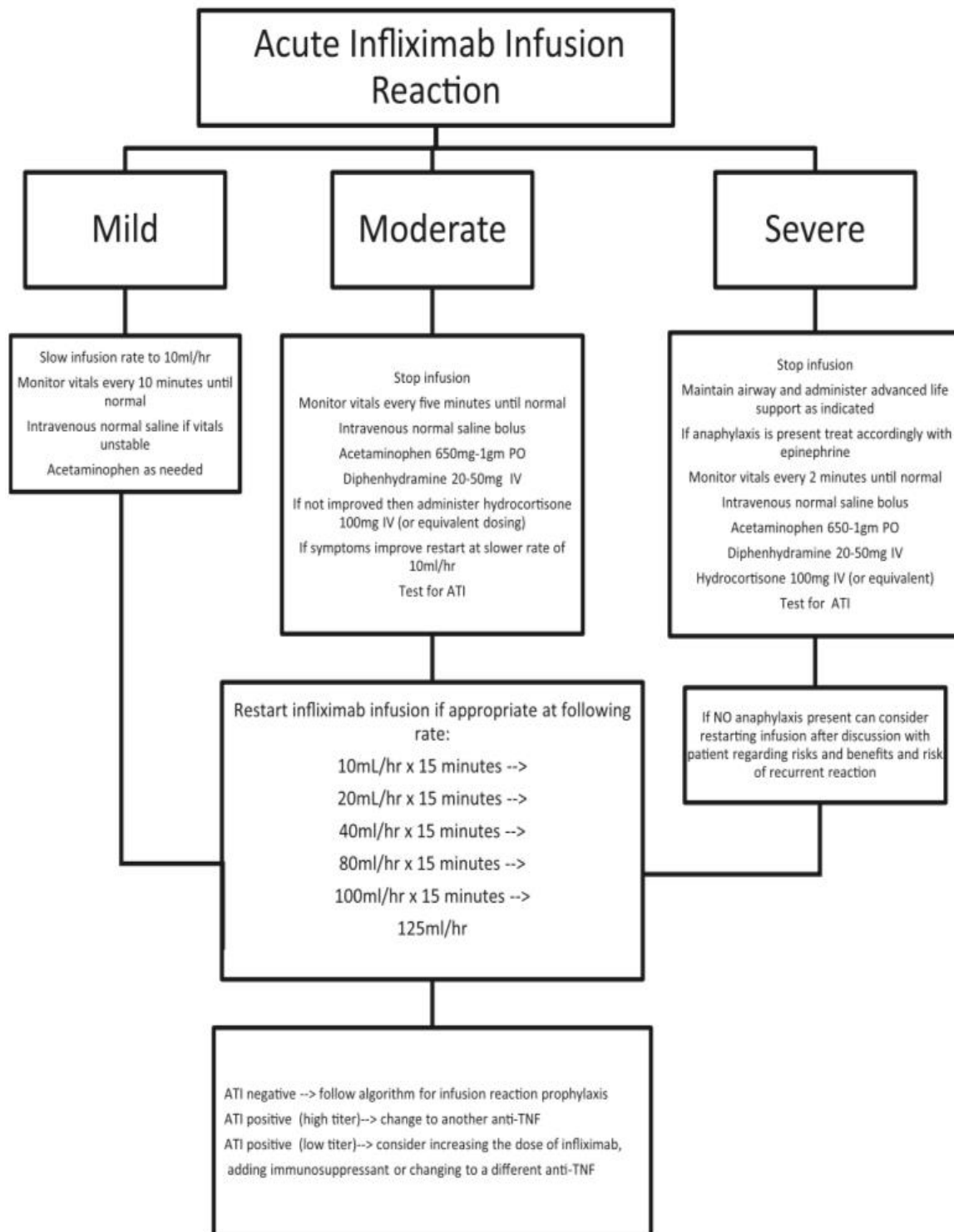


Figure 19 : Protocole de traitement d'une réaction immédiate à la perfusion de l'infliximab [34]

Tout patient présentant une réaction à la perfusion doit recevoir du sérum salé et faire l'objet d'une surveillance fréquente des signes vitaux.

Les réactions légères peuvent être gérées en réduisant temporairement le débit de perfusion à 10 ml/h, puis dès que les symptômes disparaissent, le débit de perfusion peut être augmenté lentement pour revenir au niveau de base (tableau XI). Cependant, certains médecins préfèrent interrompre temporairement la perfusion jusqu'à ce que tous les symptômes aient disparu. Si nécessaire, de l'acétaminophène ou un antihistaminique peuvent également être utilisés.

<u>Protocoles de reprise de l’Infliximab</u>
10 ml/h pendant 15 minutes
20 ml/h pendant 15 minutes
40 ml/h pendant 15 minutes
80 ml/h pendant 15 minutes
100 ml/h pendant 15 minutes
Puis 125 ml/h

Tableau XII : Protocoles de reprise de l’Infliximab [34]

Dans le cas de réactions modérées ou sévère, la perfusion doit être interrompue, et de l'acétaminophène, un antihistaminique et un corticoïdes systémique doivent être administrés, puis la perfusion peut être reprise à un débit plus faible et augmentée lentement (tableau XI) tant que les symptômes ne réapparaissent pas.

En cas d'anaphylaxie (respiration sifflante, angioedème), l'épinéphrine est nécessaire et doit être administrée avant les corticostéroïdes. Des mesures de réanimation avancées de maintien des fonctions vitales peuvent être nécessaires. Il ne faut pas tenter de relancer la perfusion dans ce cas [34].

Dans notre série, les 2 patients qui avaient une réaction d'hypersensibilité immédiate à type de lésions urticariennes ont bénéficié d'une injection de corticothérapie (HSHC 100 mg) avec surveillance des paramètres vitaux et poursuite de la perfusion d'Infliximab à plus faible débit.

Prophylaxie primaire :

Certains experts préconisent l'utilisation d'une combothérapie pendant au moins 6 mois pour aider à atténuer la réponse immunitaire et prévenir la formation d'anticorps et il est conseillé d'éviter les longs intervalles entre perfusions [34].

Prophylaxie secondaire :

Lorsqu'une réaction à la perfusion d'infliximab s'est produite, il convient de doser par la suite les anticorps anti-Infliximab (ATI) puis la prise en charge ultérieure dépendra de ce taux (figure 20).

Si le taux est positif (taux très élevé) il convient de procéder à un switch d'anti-TNF.

Si le taux est positif (taux légèrement élevé), il convient soit de switcher de molécule soit d'associer un immunosuppresseurs à une augmentation de la dose de l'infliximab.

Si par contre le taux est indétectable, même s'il est remarquable que l'incidence des réactions d'hypersensibilité associées à la perfusion n'est pas affectée par l'administration prophylactique de corticostéroïdes ou d'antihistaminiques, car elles ne semblent pas être médiées par les IgE[35], [50], des algorithmes de prophylaxie contre les réactions à la perfusion les conseillent tout de même (figure 20) car certaines études et certains groupes ont confirmé l'efficacité de ces protocoles [34].

En cas de taux indétectable et de réaction légère à modérée, il est possible d'utiliser des protocoles de prémédication qui permettent de poursuivre l'utilisation du médicament (tableau XII et figure 20).

Par contre, en cas de taux est indétectable et un antécédent d'anaphylaxie secondaire au traitement, il est contre indiqué de tenter le traitement une deuxième fois.

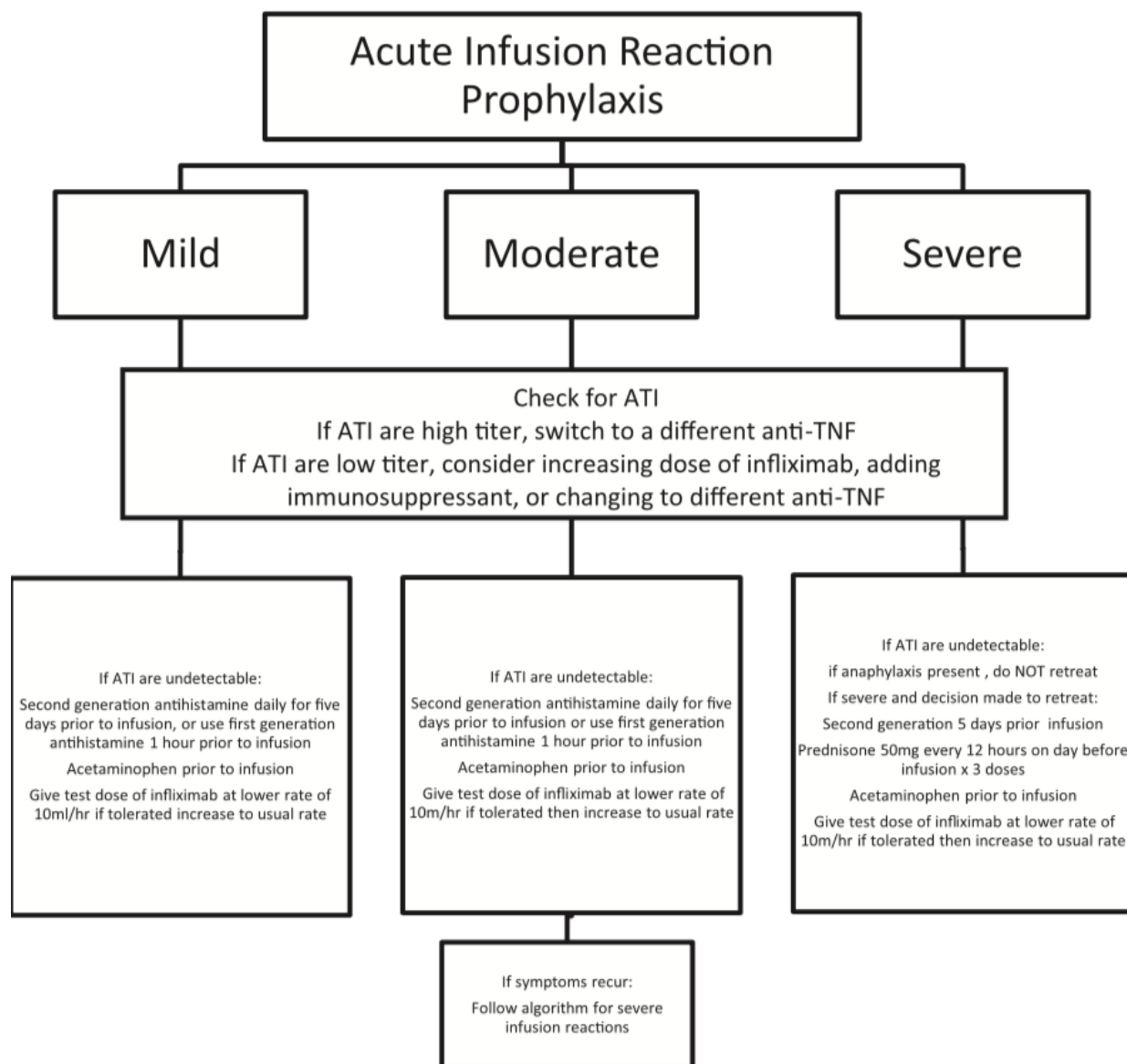


Figure 20 : Protocole de prévention d'une réaction aigue à la perfusion [34]

	Réactions légère à modérée	Réactions sévères
Protocoles	Antihistaminique 2ème génération tous les jours pendant 5 jours avant la perfusion Ou antihistaminique 1ère génération 1 heure avant la perfusion Acétaminophène avant la perfusion Commencer à un faible débit de 10ml/heure puis en fonction de la tolérance augmenter au débit habituel	Antihistaminique 2ème génération tous les jours pendant 5 jours avant la perfusion Prednisone 50mg/12h un jour avant la perfusion (x3 doses) Acétaminophène avant la perfusion Commencer à un faible débit de 10ml/heure puis en fonction de la tolérance augmenter au débit habituel

Tableau XIII : Protocole de prophylaxie secondaire d'une réaction à la perfusion de l'Infliximab en cas de taux d'anticorps anti-infliximab indétectable [34]

En cas de taux indétectable et de réactions graves à la perfusion autres que l'anaphylaxie, une évaluation bénéfice/risque doit être effectuée, ainsi qu'une discussion avec le patient avant d'envisager la poursuite du traitement par infliximab. Si une décision de poursuivre le traitement est prise il convient de respecter le protocole de prémédication aux réactions grave (figure 20 et tableau XII).

Dans notre série, les 2 patients qui avaient des réactions grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (toxidermie et DRESS syndrome) ont bénéficié d'un swap à l'Ustekinumab.

Pour les réactions paradoxales secondaire aux anti-TNF :

Souvent la poursuite de l'anti-TNF est possible lorsqu'on l'associe à un traitement dermatologique adéquat [97].

Par contre lorsque des réactions persistent malgré un traitement optimal, l'arrêt du traitement par anti-TNF est recommandé, et le switch à une molécule appartenant à la même classe thérapeutique n'est pas toujours très utile car les réactions cutanées paradoxales sont spécifiques à des classes thérapeutiques [21].

Il convient donc dans ce genre de situations de swaper à l'Ustekinumab qui appartient à une autre classe thérapeutique (agent anti-IL12/23)

Ce dernier agit à la fois sur l'axe Th17 et sur le psoriasis, et peut même induire une repousse chez les patients atteints d'alopécie areata étendue [97], [109], [110].

Il est également recommandé de reconsidérer les agents immunosuppresseurs, tels que la 6-mercaptopurine et l'azathioprine, dans certains cas, par rapport aux nouvelles thérapies biologiques [111].

Pour le psoriasis paradoxales secondaire aux anti-TNF :

Pour les patients atteints de psoriasis léger et dont la MICI sous-jacente est stable, le traitement par anti-TNF peut-être poursuivi en association avec un traitement conventionnel spécifique au psoriasis (stéroïdes topiques, thérapie UV, méthotrexate (MTX), ciclosporine et acitrétine) , mais cette technique a permis d'avoir une résolution du psoriasis que dans 26 % à 41 % des cas[43], [112], [113]. Dans notre expérience, le seul patient ayant reçu du MTX en association avec un agent anti-TNF n'a présenté aucune amélioration de ses lésions psoriasiques.

Cependant, chez les patients atteints de psoriasis léger atteints d'une MICI sous-jacente mal contrôlée par les anti-TNF ou chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère, il a été proposé de switcher d'anti-TNF tout en maintenant le traitement spécifique du psoriasis. Cependant, le taux de réussite de cette approche est limité puisque la résolution n'a été observée que dans 5 % à 36,7 % des cas[43], [112], [114]. Par ailleurs, plus de la moitié des patients peuvent présenter une récurrence des lésions cutanées après la réintroduction d'un autre anti-TNF ou du même anti-TNF [115], [116]. Dans notre expérience, le seul patient qui a changé d'agent anti-TNF a vu ses lésions psoriasiques s'améliorer sans récurrence.

Dans les cas réfractaires de psoriasis induit par les anti-TNF et chez les patients présentant une éruption modérée à sévère dont la maladie sous-jacente n'est pas bien contrôlée, il est suggéré de changer de classe de médicaments (agent anti-IL12/23) en association avec un traitement topique ou systémique du psoriasis. Taux d'efficacité de 65 à 75 % des cas [98], [114]. Dans notre expérience, le seul patient qui a été échangé contre de l'ustekinumab était en train d'améliorer ses lésions psoriasiques.

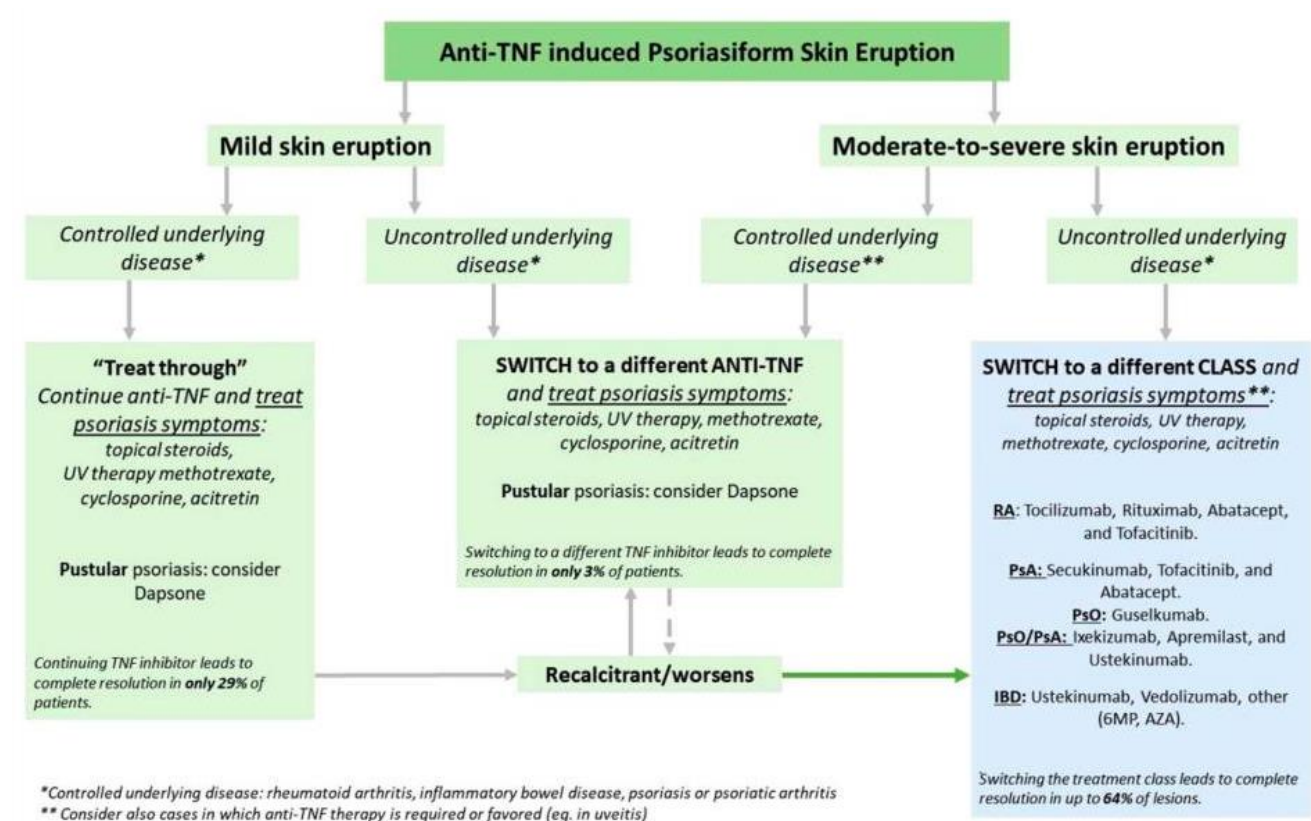


Figure 21 : Algorithme de traitement du psoriasis paradoxale secondaire aux anti-TNF [111]

Pour l'alopecie areata (ou pelade) :

En cas d'alopecie areata en plaques : Un corticosteroïde topique ultrapotent peut être utilisé [97].

Tandis qu'en cas d'alopecie rapidement progressive, d'alopecie totalis ou universalis, un passage à l'Ustekinumab ou au Vedolizumab doit être envisagé [97].

Dans notre série, un seul patient avait une alopecie areata secondaire aux anti-TNF pour laquelle il a bénéficié d'injection de corticoides intra-lésionnels tout en maintenant son traitement de fond par Adalimumab.

b. Complications infectieuses cutanées :

La prise en charge des infections cutanées dépend de leur type et de leur gravité.

En cas d'infection cutanée modérée à sévère, une suspension de l'anti-TNF doit être envisagée jusqu'à ce que l'infection cutanée disparaisse. En cas d'infection légère, une poursuite du traitement par anti-TNF est possible[33], [50].

Avant de commencer un traitement par Anti-TNF, il est recommandé d'être dépisté pour la tuberculose, l'hépatite B et C et les infections opportunistes (endémiques) le cas échéant [50].

c. Cancers cutanés :

Les cancers non mélanomateux nouvellement diagnostiqués sous Anti-TNF doivent être orientés vers une excision complète de la lésion et pour une gestion et un suivi appropriés[33][50]. Les anti TNF ne doivent pas nécessairement être interrompus dans ce contexte [50].

Concernant la prophylaxie de ces cancers il est conseillé de se protéger des UV et de faire un dépistage annuel du cancer de la peau surtout si le patient a un traitement immunosupresseurs associé aux anti-TNF [33].

Manifestations cutanées	Prise en charge	Suspension du traitement Anti-TNF-alpha
Réactions au site d'injections	Traitement : Refroidissement, corticostéroïdes, traitement de la douleur Prévention : changement du site d'injection	Généralement non nécessaire (1% des patients arrêtent le traitement par anti-TNF-alpha pour cette raison).
Réactions à la perfusion	Traitement : • Ralentir ou arrêter la perfusion • Surveillance des paramètres vitaux • Antihistaminiques IV, corticostéroïdes, acétaminophène Prévention secondaire : • Prophylaxie par des antihistaminiques ou acétaminophène • Prolongation de la durée de la perfusion à 3 heures Prévention primaire : • Éviter des intervalles longs entre les perfusions	Habituellement non nécessaire si la gravité est légère à modérée Sinon : suspendre temporairement le traitement et un dosage pharmacocinétique est nécessaire avant la prochaine perfusion.
Psoriasis	Référer au dermatologue pour confirmation du diagnostic et traitement. • Évaluation du lien de causalité, par exemple par l'interruption et la réexposition aux anti-tnf. • Ajustement du traitement topique, • Éventuellement le passage à un traitement systémique	Interrompre si le lien de causalité est établi et s'il y a une indication.
Infections	Prise en charge interdisciplinaire en fonction des symptômes	Infections sévères : contre-indications de continuer le traitement par anti-TNF Infections modérées : suspendre le traitement jusqu'au traitement de l'infection Infection légère : continuer le traitement par anti-TNF
Carcinomes non mélanocytaires	Référer pour excision complète et suivi. Prévention : • Dépistage du cancer de la peau chez tous les patients sous immunosuppresseurs • Protection des UV	L'interruption n'est pas indiquée mais les risques doivent être discutés avec le patient.
Lupus cutané érythémateux	Référer au dermatologue pour la confirmation diagnostique. Une biopsie doit être considérée. Le lupus induit par les anti-TNF peut-être réversible après suspension de l'agent déclenchant.	N'est pas obligatoire si la sévérité clinique du lupus est légère et si le besoin de l'anti-TNF est urgent pour la maladie digestive sous-jacente.

Tableau XIII: Résumé de prise en charge de certaines réactions cutanées secondaires aux Anti-TNF [33]



CONCLUSION

Les manifestations cutanées dans les MICI sont relativement fréquentes et comprennent un large spectre de maladies.

Ces manifestations peuvent être soit des dermatoses réactionnelles qui sont le résultat d'une réponse immunitaire inadaptée à la flore pathogène commune à la peau et l'intestin, soit des dermatoses carencielles secondaires à la malnutrition ou la malabsorption qui résulte de la MICI sous-jacente, soit une dermatose inflammatoire associée comme le psoriasis qui partage avec les MICI une pathogénèse commune.

En outre, le traitement de la MICI sous-jacente peut lui-même conduire à une quatrième catégorie de manifestations cutanées, à savoir les réactions cutanées secondaires aux traitements.

Les manifestations cutanées les plus courantes des MICI dans notre série sont le psoriasis, l'EN, l'aphtose buccale puis le PG.

Dans notre série, le psoriasis est particulièrement représenté, d'autant plus qu'on peut soit le retrouver sous forme d'une association à une MICI ou secondaire aux Anti-TNF. Sa prise en charge n'est pas chose aisée car il convient de garder en tête qu'une des molécules phares des MICI à savoir les corticoïdes sont contre-indiqués en cas de psoriasis mais fort heureusement cette manifestation cutanée n'est pas corrélée à l'activité de la MICI. Le psoriasis paradoxal secondaire aux anti-TNF relativement fréquent dans notre série est pris en charge soit en gardant l'anti-TNF et en associant un traitement topique, soit en changeant d'anti-TNF en associant un traitement topique, soit en procédant à un Swap et se discute au cas par cas.

L'EN et à l'aphtose buccale, quant à eux, leur apparition est corrélée à l'activité de la MICI et le traitement de la MICI sous-jacente peut faire office de traitement pour la dermatose réactionnelle, en association parfois à des traitements topiques.

Certaines manifestations dermatologiques peuvent apparaître lors de l'injection ou au cours de la perfusion en hôpital de jour sous les yeux du gastro-entérologue, quoi que rare dans notre série, mais une attention particulière y a été portée pour en connaître les étapes de la prise en charge.



Résumé

Titre : Les manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Auteur : ALAOUI MDAGHRI RHITA

Mots clés : manifestations dermatologiques, maladie de Crohn, Rectocolite hémorragique

Introduction : Les manifestations cutanéomuqueuses au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) peuvent être soit des dermatoses réactionnelles, soit des dermatoses carencielles, soit une dermatose inflammatoire associée, soit secondaires aux différents traitements administrés.

Objectifs : déterminer leurs mécanismes physiopathologiques, leurs caractères épidémiologiques, et leurs aspects diagnostiques et thérapeutiques.

Matériels et Méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective descriptive colligeant les patients suivis pour une MICI associée à une manifestation dermatologique

Résultats :

Sur les 1640 patients suivis pour une MICI, 98 patients avaient une manifestation dermatologique associée soit une prévalence de 6% . Le sex-ratio(F/H) était de 2. L'âge moyen de diagnostic était de 34,7 ans. 12,3% des cas avaient un antécédent de tabagisme, 31,6% (n=31) des cas avaient des antécédents médicaux, et 32,2% (n=32) des cas avaient des antécédents chirurgicaux. Au cours de la maladie de Crohn : La prévalence de l'atteinte dermatologique était de 4,3%. Il s'agissait d'une localisation iléocolique dans la majorité des cas (38,8%), et d'un phénotype luminale dans la majorité des cas (34,7%). Au cours de la RCH : La prévalence de l'atteinte dermatologique est de 1,6%. Il s'agissait d'une atteinte colique gauche et d'une atteinte pancolique dans la majorité des cas (10,2%). Les atteintes dermatologiques étaient représentées par une dermatose réactionnelle dans 40,8% des cas, une dermatose inflammatoire associée dans 38,7% des cas, une dermatose secondaire aux thérapies dans 23,5% des cas, une dermatose inclassable dans 5,1% des cas et d'une dermatose carencielle dans 3% des cas.

Conclusion : Les manifestations cutanées dans les MICI les plus courantes dans notre série sont représentées par le psoriasis et l'EN. Le traitement de ces derniers se fait au cas par cas et nécessite l'avis du dermatologue en concertation avec le gastro-entérologue.

Summary

Title: Dermatological manifestations during chronic inflammatory bowel disease

Author : ALAOUI MDAGHRI RHITA

Key words : Dermatological manifestations, Crohn's disease, Hemorrhagic rectocolitis

Introduction: Mucocutaneous manifestations during chronic inflammatory bowel diseases (IBD) can be either reactive dermatoses, or deficiency dermatoses, or an associated inflammatory dermatosis, or secondary to the various treatments administered.

Objectives: to determine their physiopathological mechanisms, their epidemiological characteristics, and their diagnostic and therapeutic aspects.

Materials and Methods: This is a retrospective descriptive study over a period of 20 years of patients followed in our department for IBD associated with a dermatological manifestation.

Results:

Of the 1640 patients followed for IBD, 98 patients had an associated dermatological manifestation, i.e. a prevalence of 6%. The sex ratio (F/H) was 2. The average age at diagnosis was 34.7 years. 12.3% of the cases had a history of smoking, 31.6% (n=31) of the cases had a medical history, and 32.2% (n=32) of the cases had a surgical history. In Crohn's disease: The prevalence of dermatological involvement was 4.3%. The majority of cases (38.8%) had an ileocolic location and the majority of cases (34.7%) had a luminal phenotype. In UC: The prevalence of dermatological involvement was 1.6%. The majority of cases (10.2%) had a left colonic involvement and a pancolic involvement. Dermatological involvement was represented by a reactive dermatosis in 40.8% of cases, an associated inflammatory dermatosis in 38.7% of cases, a dermatosis secondary to therapies in 23.5% of cases, an unclassifiable dermatosis in 5.1% of cases and a deficiency dermatosis in 3% of cases.

Conclusion: Cutaneous manifestations in IBD are relatively frequent and include a wide spectrum of diseases. The most common in our series are psoriasis, EN, oral aphthosis and PG. The treatment of the latter is done on a case by case basis and requires the advice of the dermatologist in consultation with the gastroenterologist.

ملخص

نمزملا عاملاً باهتلا ضررم في تيدلجا رهاظملا :ن اونعلا

ير غدم يولد تشيغ: فالوملا

تاملكلا الأساسية: يحرقتلا نولوقلا باهتلا ، نورك عاد ، تيدلجا رهاظملا

وأ ، ألعافت أيدلج امل تيباهتلا عاملاً ضارماً عانتاً تيطاخملا تيدلجا رهاظملا نوكت نأ نكمي :تقدم
اهلوانت متي يتلا تفلتخملا تاجلاعل يوناث وأ ، طبترم يباهتلا دلاج وأ ، صقن ع امجان أيدلج

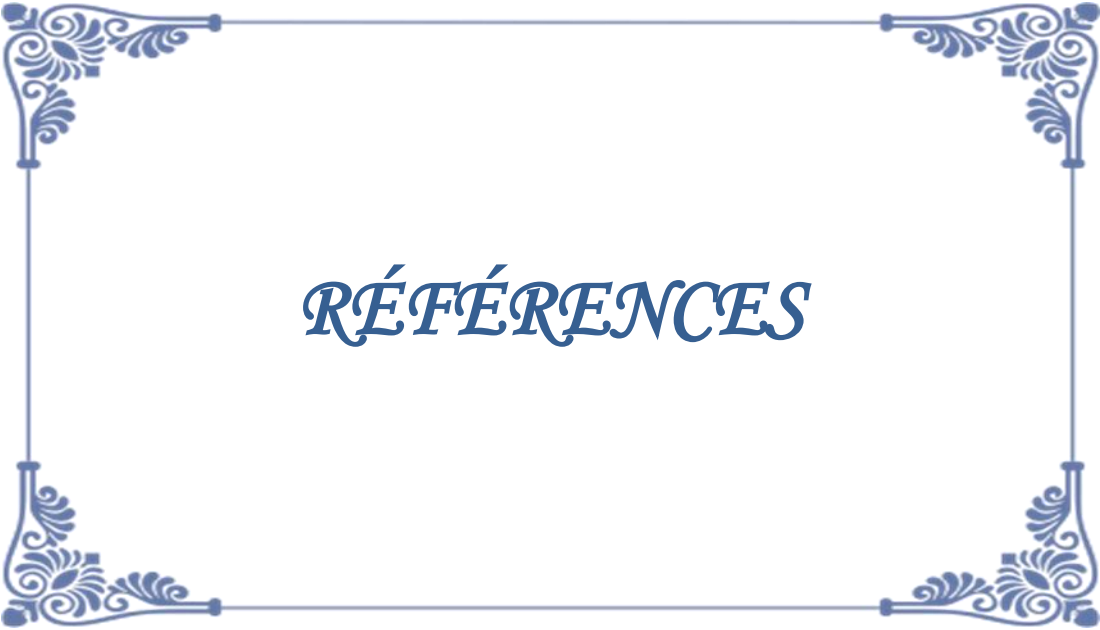
تيجلاعلو تيصيخشتلا اهبناوجو تينا بولا اهنصائصو تيجولوزيفلا اهتايلاً ديدحت :فادهلاً

انمسق في نوعبتني نيدلا ي ضرمل عمجت اماء 20 دم ي لع ي عجر رثاب تيفصو تسارد مده :ق رطلاو داوملا
تيدلج رهاظم طبترملا ضB ي لجأ نم

جئاتن

تيدلج رهاظم أضيرم 98 ي دل ناك ، عاملاً باهتلا ضررم لجأ نم مهتعباتم تمت أضيرم 1640 نيب نم
ي دل ناك .نس 34.7 ناك صيخشتلا نس طسومت 2) ركز / يثأ (سنجلا تبسنت ناك .% 6 تبسني ي ، تطبترم
ددعلا (% 32.2 و ، يبط خيرات اهل ناك تلاحلا نم) 31 = ددعلا (% 31.6 و ، نيدختلا خيرات تلاحلا نم % 12.3
%. 4.3 دلجا ضارمأ تباصلاً راشتنا لدعم ناك :نورك ضررم عانتاً .ي حارج خيرات اهل ناك تلاحلا نم (32 =
تلاحلا تيبلاغ في عمللا يرهاظلا طمناو ، (% 38.8) تلاحلا تيبلاغ في ي نولوقلا ي فنافلا أعقوم ناك
صغمل طروت تكرت .% 1.6 وه تيدلجا ضارمأ تباصلاً راشتنا :اينروفيلاك ععماج عانتاً (% 34.7)
في لعافتلا دلاجلا قيرط نع ي دلجا ررضلا ليثمت مة (% 10.2) تلاحلا مظعم في كيلوكنبلا بارطضاو
يوناتلا ي دلجا باهتلاو ، تلاحلا نم % 38.7 في تباصملا تيباهتلا دلاجلا تابهتلاو ، تلاحلا نم % 40.8
صقن ع مجانلا دلجا باهتلاو ، تلاحلا نم % 5.1 في فنصملا ريغ دلجاو ، تلاحلا نم % 23.5 في جلاعل
تلاحلا نم % 3 في

ضارملاً نم تعساو عومجم لمشتو آيسن تعناش يباهتلا عاملاً عاد في تيدلجا رهاظملا :تصلاخلا
جلاع متي .ي نيرغنغلا دلجا حيقته مة ي ومفلا حرقتلاو تيمامحلا ددعلاو تيفدصلا في لثمت انتلس في أعويش رثكلاً
زاهجلا بييط عم رواشتلا تيدلجا ضارملاً بييط ي أر باطتيو ددع ي لع قلا دل ساسا ي لع ريخلاً اذه
ي مضهلا



RÉFÉRENCES

- [1] M. Harbord *et al.*, « The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease », *J. Crohns Colitis*, vol. 10, n° 3, p. 239-254, mars 2016, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- [2] D. Farhi, J. Cosnes, S. Aractingi, et K. Khosrotehrani, « Manifestations cutanées associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales », *Ann. Dermatol. Vénéréologie*, vol. 136, n° 11, p. 828-833, nov. 2009, doi: 10.1016/j.annder.2008.10.045.
- [3] S. R. Vavricka *et al.*, « Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, n° 1, p. 110-119, janv. 2011, doi: 10.1038/ajg.2010.343.
- [4] A. J. Greenstein, H. D. Janowitz, et D. B. Sachar, « The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients », *Medicine (Baltimore)*, vol. 55, n° 5, p. 401-412, sept. 1976, doi: 10.1097/00005792-197609000-00004.
- [5] T. F. Malik et D. M. Aurelio, « Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 18 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568797/>
- [6] W. Burgdorf, « Cutaneous manifestations of Crohn's disease », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 5, n° 6, p. 689-695, déc. 1981, doi: 10.1016/S0190-9622(81)70130-0.
- [7] I. Palamaras *et al.*, « Metastatic Crohn's disease: a review », *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 22, n° 9, p. 1033-1043, sept. 2008, doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02741.x.

- [8] H. J. Freeman, « Erythema Nodosum and Pyoderma Gangrenosum in 50 Patients with Crohn's Disease », *Can. J. Gastroenterol.*, vol. 19, n° 10, p. 603-606, 2005, doi: 10.1155/2005/323914.
- [9] G. C. Nguyen *et al.*, « Inflammatory Bowel Disease Characteristics Among African Americans, Hispanics, and Non-Hispanic Whites: Characterization of a Large North American Cohort », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 101, n° 5, p. 1012-1023, mai 2006, doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00504.x.
- [10] N. Turkcapar *et al.*, « The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease », *Rheumatol. Int.*, vol. 26, n° 7, p. 663-668, mai 2006, doi: 10.1007/s00296-005-0044-9.
- [11] S. Timani et D. F. Mutasim, « Skin manifestations of inflammatory bowel disease », *Clin. Dermatol.*, vol. 26, n° 3, p. 265-273, mai 2008, doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.018.
- [12] J. T. Apgar, « Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: a selective review », *Semin. Dermatol.*, vol. 10, n° 3, p. 138-147, sept. 1991.
- [13] T. Greuter et S. R. Vavricka, « Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease – epidemiology, genetics, and pathogenesis », *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 13, n° 4, p. 307-317, avr. 2019, doi: 10.1080/17474124.2019.1574569.
- [14] W. Sbeit *et al.*, « Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle », *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 32, n° 11, p. 1422-1431, nov. 2020, doi: 10.1097/MEG.0000000000001918.
- [15] J. Seneschal, « Manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ».

- [16] I. Plumptre, D. Knabel, et K. Tomecki, « Pyoderma Gangrenosum: A Review for the Gastroenterologist », *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 24, n° 12, p. 2510-2517, nov. 2018, doi: 10.1093/ibd/izy174.
- [17] E. Antonelli *et al.*, « Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases », *J. Clin. Med.*, vol. 10, n° 2, p. 364, janv. 2021, doi: 10.3390/jcm10020364.
- [18] E. Maverakis *et al.*, « Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts », *JAMA Dermatol.*, vol. 154, n° 4, p. 461, avr. 2018, doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5980.
- [19] A. V. Marzano, A. Borghi, A. Stadnicki, C. Crosti, et M. Cugno, « Cutaneous Manifestations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Clinical Features, and Therapy », *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 20, n° 1, p. 213-227, janv. 2014, doi: 10.1097/01.MIB.0000436959.62286.f9.
- [20] S. Ardizzone, P. S. Puttini, A. Cassinotti, et G. B. Porro, « Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease », *Dig. Liver Dis.*, vol. 40, p. S253-S259, juill. 2008, doi: 10.1016/S1590-8658(08)60534-4.
- [21] L. Ungureanu, R. Cosgarea, M. Alexandru Badea, A. Florentina Vasilovici, I. Cosgarea, et S. Corina Șenilă, « Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review) », *Exp. Ther. Med.*, vol. 20, n° 1, p. 31-37, juill. 2020, doi: 10.3892/etm.2019.8321.
- [22] M. Kim, K. H. Choi, S. W. Hwang, Y. B. Lee, H. J. Park, et J. M. Bae, « Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 76, n° 1, p. 40-48, janv. 2017, doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.022.

- [23] B. L. Huang, S. Chandra, et D. Q. Shih, « Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », *Front. Physiol.*, vol. 3, p. 13, févr. 2012, doi: 10.3389/fphys.2012.00013.
- [24] S. Danese, « Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease », *World J. Gastroenterol.*, vol. 11, n° 46, p. 7227, 2005, doi: 10.3748/wjg.v11.i46.7227.
- [25] C. N. Bernstein, A. Wajda, et J. F. Blanchard, « The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study », *Gastroenterology*, vol. 129, n° 3, p. 827-836, sept. 2005, doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.021.
- [26] S. Yadav *et al.*, « Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota », *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, n° 1, p. 65-70, janv. 2016, doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.173.
- [27] « Dérivés aminosalicylés : ROWASA®, FIVASA®, PENTASA®, DIPENTUM®, SALAZOPYRINE®, QUADRASA® », *GETAID*, 3 septembre 2019. <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-derives-aminosalicyles-rowasa-fivasa-pentasa-dipentum-salazopyrine-quadrassa> (consulté le 3 février 2023).
- [28] « AZATHIOPRINE (IMUREL®) 6-MERCAPTOPURINE (PURINETHOL®) », *GETAID*, 3 septembre 2019. <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lazathioprine-imurel-la-6-mercaptopurine-purinethol> (consulté le 3 février 2023).
- [29] U. Keyal, Y. Liu, et A. K. Bhatta, « Dermatologic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Review », *Discov. Med.*, vol. 25, n° 139, p. 225-233, mai 2018.

- [30] A. V. Marzano, A. Borghi, P. L. Meroni, C. Crosti, et M. Cugno, « Immune-mediated inflammatory reactions and tumors as skin side effects of inflammatory bowel disease therapy », *Autoimmunity*, vol. 47, n° 3, p. 146-153, mai 2014, doi: 10.3109/08916934.2013.873414.
- [31] G. B. Nigam, A. P. Bhandare, G. A. Antoniou, et J. K. Limdi, « Systematic review and meta-analysis of dermatological reactions in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-tumour necrosis factor therapy », *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 33, n° 3, p. 346, mars 2021, doi: 10.1097/MEG.0000000000001917.
- [32] G. Fiorino, S. Danese, B. Pariente, et M. Allez, « Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF- α agents », *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, n° 1, p. 15-19, janv. 2014, doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.005.
- [33] C. Lindhaus, J. Tittelbach, et P. Elsner, « Cutaneous side effects of TNF-alpha inhibitors », *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, vol. 15, n° 3, p. 281-288, mars 2017, doi: 10.1111/ddg.13200.
- [34] J. D. Feuerstein et A. S. Cheifetz, « Miscellaneous adverse events with biologic agents (excludes infection and malignancy) », *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 43, n° 3, p. 543-563, sept. 2014, doi: 10.1016/j.gtc.2014.05.002.
- [35] A. Cheifetz *et al.*, « The Incidence and Management of Infusion Reactions To Infliximab: A Large Center Experience », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 98, n° 6, p. 1315-1324, juin 2003, doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07457.x.
- [36] G. R. Lichtenstein *et al.*, « Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREATTM Registry », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 107, n° 9, p. 1409-1422, sept. 2012, doi: 10.1038/ajg.2012.218.

- [37] J. D. Feuerstein *et al.*, « AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis », *Gastroenterology*, vol. 158, n° 5, p. 1450-1461, avr. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.006.
- [38] K. Hansel *et al.*, « Immediate local and systemic hypersensitivity due to etanercept and adalimumab », *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 7, n° 2, p. 726-727, févr. 2019, doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.020.
- [39] I. Guerra *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.*, vol. 22, n° 4, p. 894-901, avr. 2016, doi: 10.1097/MIB.0000000000000757.
- [40] A. Afzali, C. L. Wheat, J. K. Hu, J. E. Olerud, et S. D. Lee, « 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*, vol. 8, n° 6, p. 480-488, juin 2014, doi: 10.1016/j.crohns.2013.10.013.
- [41] C. Joyau, G. Veyrac, V. Dixneuf, et P. Jolliet, « Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 30, n° 5, p. 700-706, oct. 2012.
- [42] L. Puig, « Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others », in *Current Problems in Dermatology*, L. Puig et W. Gulliver, Éd., S. Karger AG, 2018, p. 49-63. doi: 10.1159/000479475.
- [43] G. Brown *et al.*, « Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 76, n° 2, p. 334-341, févr. 2017, doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.012.

- [44] G. Cullen, D. Kroshinsky, A. S. Cheifetz, et J. R. Korzenik, « Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 34, n° 11-12, p. 1318-1327, 2011, doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04866.x.
- [45] M. Flendrie, W. H. P. M. Vissers, M. C. W. Creemers, E. M. G. J. de Jong, P. C. M. van de Kerkhof, et P. L. C. M. van Riel, « Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 7, n° 3, p. R666-676, 2005, doi: 10.1186/ar1724.
- [46] C. Salliot *et al.*, « Infections during tumour necrosis factor- blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients », *Rheumatology*, vol. 46, n° 2, p. 327-334, juill. 2006, doi: 10.1093/rheumatology/kel236.
- [47] G. Mocci, M. Marzo, A. Papa, A. Armuzzi, et L. Guidi, « Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease », *J. Crohns Colitis*, vol. 7, n° 10, p. 769-779, nov. 2013, doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.009.
- [48] D. Wendling, G. Streit, E. Toussirot, et C. Prati, « Herpes zoster in patients taking TNFalpha antagonists for chronic inflammatory joint disease », *Joint Bone Spine*, vol. 75, n° 5, p. 540-543, oct. 2008, doi: 10.1016/j.jbspin.2007.10.011.
- [49] A. Strangfeld *et al.*, « Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents », *JAMA*, vol. 301, n° 7, p. 737-744, févr. 2009, doi: 10.1001/jama.2009.146.
- [50] J. F. Kerbleski et A. B. Gottlieb, « Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments », *Gut*, vol. 58, n° 8, p. 1033-1039, août 2009, doi: 10.1136/gut.2008.163683.

- [51] M. V. Hernández, M. Meineri, et R. Sanmartí, « Skin Lesions and Treatment With Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists », *Reumatol. Clínica Engl. Ed.*, vol. 9, n° 1, p. 53-61, janv. 2013, doi: 10.1016/j.reumae.2012.07.008.
- [52] E. F. Chakravarty, K. Michaud, et F. Wolfe, « Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors », *J. Rheumatol.*, vol. 32, n° 11, p. 2130-2135, nov. 2005.
- [53] J. Askling *et al.*, « Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 64, n° 10, p. 1421-1426, oct. 2005, doi: 10.1136/ard.2004.033993.
- [54] L. B. Trost, « Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease », *Postgrad. Med. J.*, vol. 81, n° 959, p. 580-585, sept. 2005, doi: 10.1136/pgmj.2004.031633.
- [55] F. T. Veloso, J. Carvalho, et F. Magro, « Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients », *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 23, n° 1, p. 29-34, juill. 1996, doi: 10.1097/00004836-199607000-00009.
- [56] C. N. Bernstein, J. F. Blanchard, P. Rawsthorne, et N. Yu, « The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 96, n° 4, p. 1116-1122, avr. 2001, doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
- [57] T. Greuter, A. Navarini, et S. R. Vavricka, « Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 53, n° 3, p. 413-427, déc. 2017, doi: 10.1007/s12016-017-8617-4.
- [58] M. K. Basu et P. Asquith, « Oral manifestations of inflammatory bowel disease », *Clin. Gastroenterol.*, vol. 9, n° 2, p. 307-321, mai 1980.

- [59] A. V. Marzano, D. Lipsker, et M. Cugno, « Editorial: Neutrophil-Mediated Skin Diseases: Immunology and Genetics », *Front. Immunol.*, vol. 10, p. 2377, oct. 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.02377.
- [60] D. Wallach et M.-D. Vignon-Pennamen, « From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: Forty years of clinical research », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 55, n° 6, p. 1066-1071, déc. 2006, doi: 10.1016/j.jaad.2006.07.016.
- [61] A. V. Marzano, A. Borghi, D. Wallach, et M. Cugno, « A Comprehensive Review of Neutrophilic Diseases », *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 54, n° 1, p. 114-130, févr. 2018, doi: 10.1007/s12016-017-8621-8.
- [62] A. Neil Crowson, M. C. Mihm Jr, et C. Magro, « Pyoderma gangrenosum: a review: **Pyoderma gangrenosum: a review** », *J. Cutan. Pathol.*, vol. 30, n° 2, p. 97-107, févr. 2003, doi: 10.1034/j.1600-0560.2003.00024.x.
- [63] P. von den Driesch, « Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up », *Br. J. Dermatol.*, vol. 137, n° 6, p. 1000-1005, déc. 1997.
- [64] J. P. Callen, « Pyoderma gangrenosum », *The Lancet*, vol. 351, n° 9102, p. 581-585, févr. 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(97)10187-8.
- [65] N. M. Blitz et D. Rudikoff, « Pyoderma gangrenosum », *Mt. Sinai J. Med. N. Y.*, vol. 68, n° 4-5, p. 287-297, 2001.
- [66] C. Becuwe, E. Delaporte, J. F. Colombel, F. Piette, A. Cortot, et H. Bergoend, « Sweet's syndrome associated with Crohn's disease », *Acta Derm. Venereol.*, vol. 69, n° 5, Art. n° 5, sept. 1989, doi: 10.2340/0001555569444445.
- [67] M. Ali et D. R. Duerksen, « Ulcerative Colitis and Sweet's Syndrome: A Case Report and Review of the Literature », *Can. J. Gastroenterol.*, vol. 22, n° 3, p. 296-298, 2008, doi: 10.1155/2008/960585.

- [68] P. R. Cohen et R. Kurzrock, « Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts », *Int. J. Dermatol.*, vol. 42, n° 10, p. 761-778, oct. 2003, doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01891.x.
- [69] J. A. Díaz-Peromingo, F. García-Suárez, J. Sánchez-Leira, et J. Saborido-Froján, « Sweet's syndrome in a patient with acute ulcerative colitis: presentation of a case and review of the literature. », *Yale J. Biol. Med.*, vol. 74, n° 3, p. 165-168, 2001.
- [70] N. H. Cox et J. G. Palmer, « Bowel-associated dermatitis-arthritis syndrome associated with ileo-anal pouch anastomosis, and treatment with mycophenolate mofetil », *Br. J. Dermatol.*, vol. 149, n° 6, p. 1296-1297, déc. 2003, doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05664.x.
- [71] S. Nayak et S. Patro, « Pyodermatitis-pyostomatitis Vegetans », *Indian J. Dermatol.*, vol. 62, n° 4, p. 434-436, 2017, doi: 10.4103/ijd.IJD_59_16.
- [72] M. F. J. André *et al.*, « Longest Form of CCTG Microsatellite Repeat in the Promoter of the CD2BP1/PSTPIP1 Gene Is Associated with Aseptic Abscesses and with Crohn Disease in French Patients », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 55, n° 6, p. 1681-1688, juin 2010, doi: 10.1007/s10620-009-0929-7.
- [73] H. Schäffler *et al.*, « PAPA-Syndrom mit Morbus Crohn und primär sklerosierender Cholangitis/Autoimmunhepatitis-Overlap-Syndrom », *Hautarzt*, vol. 70, n° 2, p. 116-122, févr. 2019, doi: 10.1007/s00105-018-4312-5.
- [74] N. Wolf *et al.*, « Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease », *J. Med. Genet.*, vol. 45, n° 2, p. 114-116, févr. 2008, doi: 10.1136/jmg.2007.053595.
- [75] R. H. Duerr *et al.*, « A Genome-Wide Association Study Identifies *IL23R* as an Inflammatory Bowel Disease Gene », *Science*, vol. 314, n° 5804, p. 1461-1463, déc. 2006, doi: 10.1126/science.1135245.

- [76] C. Xie, R. Quan, F. Hong, K. Zou, W. Yan, et Y. Fu, « The culprit of mesalamine intolerance: case series and literature review », *BMC Gastroenterol.*, vol. 19, n° 1, p. 138, déc. 2019, doi: 10.1186/s12876-019-1049-2.
- [77] É. Toussiro et F. Aubin, « Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview », *RMD Open*, vol. 2, n° 2, p. e000239, juill. 2016, doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239.
- [78] L. Grine, L. Dejager, C. Libert, et R. E. Vandenbroucke, « An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17 », *Cytokine Growth Factor Rev.*, vol. 26, n° 1, p. 25-33, févr. 2015, doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.10.009.
- [79] P. Blanco, A. K. Palucka, V. Pascual, et J. Banchereau, « Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases », *Cytokine Growth Factor Rev.*, vol. 19, n° 1, p. 41-52, févr. 2008, doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.10.004.
- [80] D. H. Solomon, M. Lunt, et S. Schneeweiss, « The risk of infection associated with tumor necrosis factor alpha antagonists: making sense of epidemiologic evidence », *Arthritis Rheum.*, vol. 58, n° 4, p. 919-928, avr. 2008, doi: 10.1002/art.23396.
- [81] W. G. Dixon *et al.*, « Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register », *Arthritis Rheum.*, vol. 54, n° 8, p. 2368-2376, août 2006, doi: 10.1002/art.21978.
- [82] S. Bernatsky, Y. Habel, et E. Rahme, « Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists », *J. Rheumatol.*, vol. 37, n° 5, p. 928-931, mai 2010, doi: 10.3899/jrheum.091107.

- [83] J. Listing *et al.*, « Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents », *Arthritis Rheum.*, vol. 52, n° 11, p. 3403-3412, nov. 2005, doi: 10.1002/art.21386.
- [84] P. E. Evans et D. S. Pardi, « Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Focus on the Musculoskeletal, Dermatologic, and Ocular Manifestations », *Medscape Gen. Med.*, vol. 9, n° 1, p. 55, mars 2007.
- [85] D. Agrawal, S. Rukkannagari, et S. Kethu, « Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease », *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, vol. 53, n° 3, p. 233-248, sept. 2007.
- [86] S. Larsen, K. Bendtzen, et O. H. Nielsen, « Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management », *Ann. Med.*, vol. 42, n° 2, p. 97-114, mars 2010, doi: 10.3109/07853890903559724.
- [87] S. L. Zunt, « Recurrent aphthous stomatitis », *Dermatol. Clin.*, vol. 21, n° 1, p. 33-39, janv. 2003, doi: 10.1016/S0733-8635(02)00075-X.
- [88] J. S. Lehman et R. S. Rogers, « Acute oral ulcers », *Clin. Dermatol.*, vol. 34, n° 4, p. 470-474, juill. 2016, doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.019.
- [89] C. Ahn, D. Negus, et W. Huang, « Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment », *Expert Rev. Clin. Immunol.*, vol. 14, n° 3, p. 225-233, mars 2018, doi: 10.1080/1744666X.2018.1438269.
- [90] L. Stingeni, M. Tramontana, G. Bassotti, L. Bianchi, et P. Lisi, « Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans and antibullous pemphigoid antigen 180 autoantibodies: a casual association? », *Br. J. Dermatol.*, vol. 172, n° 3, p. 811-813, mars 2015, doi: 10.1111/bjd.13297.

- [91] M. Cugno, A. Borghi, et A. V. Marzano, « PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment », *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 18, n° 4, p. 555-562, août 2017, doi: 10.1007/s40257-017-0265-1.
- [92] M. Ramos-Casals *et al.*, « Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 233 Cases », *Medicine (Baltimore)*, vol. 86, n° 4, p. 242-251, juill. 2007, doi: 10.1097/MD.0b013e3181441a68.
- [93] R. Medina-Murillo, « Manifestaciones cutáneas de las enfermedades inflamatorias intestinales ».
- [94] Z. Pellicer, J. M. Santiago, A. Rodriguez, V. Alonso, R. Antón, et M. M. Bosca, « Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease », *Ann. Gastroenterol.*, vol. 25, n° 1, p. 21-26, 2012.
- [95] M. V. Hernández, M. Meineri, et R. Sanmartí, « Lesiones cutáneas y terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral », *Reumatol. Clínica*, vol. 9, n° 1, p. 53-61, janv. 2013, doi: 10.1016/j.reuma.2012.04.007.
- [96] S. Garcovich, C. De Simone, G. Genovese, E. Berti, M. Cugno, et A. V. Marzano, « Paradoxical Skin Reactions to Biologics in Patients With Rheumatologic Disorders », *Front. Pharmacol.*, vol. 10, p. 282, mars 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00282.
- [97] S. Segaeert et C. Hermans, « Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents », *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 18, n° 6, p. 771-787, déc. 2017, doi: 10.1007/s40257-017-0296-7.
- [98] C. Tillack *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*, vol. 63, n° 4, p. 567-577, avr. 2014, doi: 10.1136/gutjnl-2012-302853.

- [99] J. A. Letsinger, M. A. McCarty, et J. L. Jorizzo, « Complex aphthosis: A large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 52, n° 3, p. 500-508, mars 2005, doi: 10.1016/j.jaad.2004.10.863.
- [100] A. V. Weizman *et al.*, « Stricturing and Fistulizing Crohn's Disease Is Associated with Anti-tumor Necrosis Factor-Induced Psoriasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 63, n° 9, p. 2430-2438, sept. 2018, doi: 10.1007/s10620-018-5096-2.
- [101] J. B. Eickstaedt, L. Killpack, J. Tung, D. Davis, J. L. Hand, et M. M. Tollefson, « Psoriasis and Psoriasiform Eruptions in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents », *Pediatr. Dermatol.*, vol. 34, n° 3, p. 253-260, mai 2017, doi: 10.1111/pde.13081.
- [102] J. W. Hagen, J. M. Swoger, et L. M. Grandinetti, « Cutaneous Manifestations of Crohn Disease », *Dermatol. Clin.*, vol. 33, n° 3, p. 417-431, juill. 2015, doi: 10.1016/j.det.2015.03.007.
- [103] B. Thrash, M. Patel, K. R. Shah, C. R. Boland, et A. Menter, « Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 68, n° 2, p. 211.e1-211.e33, févr. 2013, doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.036.
- [104] M. Muhvić-Urek, M. Tomac-Stojmenović, et B. Mijandrušić-Sinčić, « Oral pathology in inflammatory bowel disease », *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, n° 25, p. 5655, 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5655.
- [105] S. R. Vavricka, A. Schoepfer, M. Scharl, P. L. Lakatos, A. Navarini, et G. Rogler, « Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 21, n° 8, p. 1982-1992, août 2015, doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
- [106] U. Wollina, « Pyoderma gangrenosum—a systemic disease? », *Clin. Dermatol.*, vol. 33, n° 5, p. 527-530, sept. 2015, doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.05.003.

- [107] R. A. el-Azhary, K. L. Brunner, et L. E. Gibson, « Sweet Syndrome as a Manifestation of Azathioprine Hypersensitivity », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 83, n° 9, p. 1026-1030, sept. 2008, doi: 10.4065/83.9.1026.
- [108] C. Choonhakarn et S. Chaowattanapanit, « Azathioprine-induced Sweet's syndrome and published work review », *J. Dermatol.*, vol. 40, n° 4, p. 267-271, avr. 2013, doi: 10.1111/1346-8138.12081.
- [109] E. Guttman-Yassky *et al.*, « Extensive alopecia areata is reversed by IL-12/IL-23p40 cytokine antagonism », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 137, n° 1, p. 301-304, janv. 2016, doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.001.
- [110] I. Cleyngen *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.*, vol. 164, n° 1, p. 10, janv. 2016, doi: 10.7326/M15-0729.
- [111] S. J. Li, L. M. Perez-Chada, et J. F. Merola, « TNF Inhibitor-Induced Psoriasis: Proposed Algorithm for Treatment and Management », *J. Psoriasis Psoriatic Arthritis*, vol. 4, n° 2, p. 70-80, avr. 2019, doi: 10.1177/2475530318810851.
- [112] A. N. Collamer et D. F. Battafarano, « Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 40, n° 3, p. 233-240, déc. 2010, doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.04.003.
- [113] A. N. Collamer, K. T. Guerrero, J. S. Henning, et D. F. Battafarano, « Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action », *Arthritis Rheum.*, vol. 59, n° 7, p. 996-1001, juill. 2008, doi: 10.1002/art.23835.

- [114] J. M. Ko, A. B. Gottlieb, et J. F. Kerbleski, « Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases », *J. Dermatol. Treat.*, vol. 20, n° 2, p. 100-108, 2009, doi: 10.1080/09546630802441234.
- [115] I. Guerra *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.*, vol. 22, n° 4, p. 894-901, avr. 2016, doi: 10.1097/MIB.0000000000000757.
- [116] M. Iborra, B. Beltrán, G. Bastida, M. Aguas, et P. Nos, « Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect », *J. Crohns Colitis*, vol. 5, n° 2, p. 157-161, avr. 2011, doi: 10.1016/j.crohns.2010.11.001.